

### \* NOTICES \*

JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

#### [0001]

This invention relates to the new GARENUSU preparation things (preparation) for internal use of the active principle meloxicam which is a kind of NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug), and those manufacturing methods.

In addition to the resolution characteristic, the drug used for the therapy of a rheumatism disease has the painkilling characteristic in many cases. Therefore, they these not only treat chronic rheumatism \*\*, but are used for the therapy of an acute rheumatism fit and an acute pain.

Many of these medicinal compositions have only restrictive solubility, therefore they are [ only being gradually absorbed by the inside of the body and ]. In the therapy of an acute pain, the quick inflow of an active principle is indispensable in order to ensure that this activity is demonstrated promptly. Therefore, it is necessary to increase the dissolution rate in question and solubility of an active principle in many cases.

#### [0002]

In the technical field concerned, various methods are applied about the publicly known drug, ibuprofen and diclofenac are used with the gestalt of those salts, or piroxicam is used with the gestalt of beta-cyclodextrin clathrate compound. However, these active principles do not always show sufficient plasma concentration for the instantaneous effect within a short time, when a medicine is prescribed for the patient by an oral route. About the difference at the time of comparing with it of ibuprofen acid (ibuprofenic acid), the pharmacokinetics and metabolism of an ibuprofen ricin salt. For example, it is indicated to Int. J. Clin. Pharmacol., Ther.Toxicol., and 27(7):324-328 (1989). According to this paper, on the average highest plasma level measured in eight test subjects of a starvation test. In the case of an ibuprofen ricin salt (1000 mg, film coated tablet), reach in after-administration an average of 0.55 hour, and while the value is 69.1 microg/ml, The values which correspond about ibuprofen acid (600 mg, sugar-coated tablet) were 0.89 hour and 50.8 microg/ml. In the test subject of a food intake examination, this difference had lost the

significance which can be satisfied according to the writer etc., and was 50.3 microg/ml 1.18 hours afterward about the ibuprofen ricin salt, and was 44.6 microg/ml 1.55 hours afterward about ibuprofen acid.

[0003]

the [ Germany patent ] -- DE-37 00 No. 172 is indicating that many NSAID(s) are not soluble at water, therefore that it is not truly suitable at preparation of a parenteral product (formulation). N of many NSAID(s) which contains Isoxicam, tenoxicam, and a proxy cam especially in order to conquer this problem -(methyl)- The glucamine and the glucamine salt are advocated. Parenteral piroxicam N -(methyl)- Glucamine pharmaceutical preparation is described in working example 4. The information concerning [ these salts concerning taking orally / the application released here although it could pass and a medicine could also be prescribed for the patient with the pharmaceutical preparation for the rectum or parts ] absorption of oral pharmaceutical preparation is not included. Preparation of the parenteral aqueous formulation of the problem described here, i.e., a quite insoluble active principle, differs from the purpose of this invention substantially. This invention consists of providing the solid medicine preparation things for internal use of meloxicam which produces an effective plasma level soon after administration so that it may explain below. In addition, over wide pH range, in about 1/10 and water of isolation piroxicam, since isolation meloxicam is poorly soluble, This invention was quite more difficult from the starting point (European Journal of Pharmaceutical Science and 4:175-187 (1996), especially 184-page drawing 10).

[0004]

Meloxicam (4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine 3-carboxamide 1,1-dioxide), It is a new antirheumatic drug characterized by the fact that the tolerability in the stomach is good, with a dose required for a therapy. this active principle and its sodium salt -- further -- that N-methyl-D-glucamine salt (meglumine salt) -- the [ European patent application ] -- EP-A-0 002 It is indicated by No. 482. The anti-inflammation characteristic and the pain relief characteristic of meloxicam also make this active principle very interesting in use under a pain therapy. However, this active principle has very low solubility in the acid range which spreads in the stomach-intestinal tract upper part. Therefore, this is absorbed with an after-administration delayed type. The highest plasma level is reached within 2 to 8 hours with pharmaceutical preparation. However, the activity is - durability for a long time, and is high. [ of validity ] Therefore, day one administration per is usually enough. In order to carry out the onset of action (open up) of this active principle suitable for the pain therapy and also the therapy of the acute pathosis, simultaneously with quick absorption, it is required to ensure the quick manifestation of activity.

[0005]

The purpose of this invention is to prepare the solid medicine preparation things for internal use of the meloxicam that an active principle is emitted and absorbed promptly so that a

plasma level suitable for the therapy of an acute pain can be attained in time short enough. The profile of the following requisites can be defined in relation to this. : [0006]

Highest plasma level  $C_{\max}$  must be high after prescribing dosages, such as the conventional meloxicam capsule pharmaceutical preparation, for the patient, and it must reach for a short time dramatically. Fixed time maintenance of the effective plasma level high after that enough must be carried out. It must specifically be reached at the latest in 2 hours after medicating  $C_{\max}$  with a single time dosage, and it must be the range of 650 - 1000 ng/ml by the dosage of 7.5 mg. As for  $C_{\max}$  in this dosage, it must be ideal to correspond the twice [ about ] of the highest plasma level attained with the conventional 7.5-mg capsule pharmaceutical preparation, therefore it must be the range of 800 - 900 ng/mL. After exceeding the highest plasma level, must maintain 700 ng [ the plasma level 500 - ]/ml for 1 to 3 hours, but. However, a 550 to 650 ng/ml plasma level must be maintained ideally, and this is equivalent to the about 600 ng(s)/ml stationary state average plasma level after the conventional 7.5-mg capsule administration. The total absorbed amount of the pharmaceutical preparation of this invention of the dosage and the conventional capsule pharmaceutical preparation must be equivalent.

[0007]

An inorganic base [, for example like sodium, potassium or ammonium salt ] whose meloxicam is, And it is possible to form a salt with an organic base still like for example, a meglumine salt and a tris salt (tris-(hydroxymethyl) aminomethane) or a salt with basic amino acid like L-lysine or L-arginine. In relation to the purpose of this invention, it is this active principle and what has the interesting solubility of that salt.

[0008]

[Table 1]

Table 1. Saturation solubility in inside of meloxicam and various solvents of the salt

媒質	周囲温度での溶解度 [mg/100 ml]			
	メロキシカム	ナトリウム 塩	アンモニウ ム塩	メグルミン 塩
0.1 N 塩酸(pH 1)	0.09	0.05	0.04	0.1
緩衝液 pH 4	0.05	0.02	0.02	0.04
水 (Ph 7)	0.2	785	230	860
緩衝液 pH 7.4	約 100	635	285	1290
緩衝液 pH 10	231	1215	440	2315
0.1 N 水酸化ナトリウ ム溶液(pH 13)	2570	1215	1960	2900

[0009]

The data of Table 1 shows the following. : Both meloxicam and a meloxicam salt are pH<=4, it is only dissolving slightly and there is no significant difference clear to the solubility of a different compound into an aqueous system. An operation of the solubility level which the solubility in the solubility of a meloxicam salt especially sodium, and a meglumine salt increased more notably than the solubility of isolation meloxicam, and increased in the high pH value by the rise of pH 4 to 10 dramatically appears. Isolation meloxicam shows substantial increase of solubility only by the case where pH level exceeds 7. Meloxicam and its salt do not show a substantial difference at all about solubility any longer by pH 13. Therefore, the dissolution rate which rose is theoretically expectable only above the pH value 7 about a top [ pH value / 4 ] and isolation meloxicam about a meloxicam salt.

In the fast patient, a gastric juice pH value is changed and understands between 1-6 for it being usually between 3-5 in the food intake patient.

[0010]

Since the meloxicam salt with a base has very low solubility in acid pH range which spreads in the stomach, the solid meloxicam salt in this environment, It is thought that the corresponding meloxicam salt which accepted it very gradually, it dissolved, and can absorb now as a result, or already dissolved will be whether to precipitate in this environment. Under these conditions, it is thought based on solubility data that there is no essential difference in an absorption feature between meloxicam and its salt. It is thought that it dissolves more nearly promptly and so much rather than isolation meloxicam, and the meloxicam salt with a base is absorbed in a medium with little acidity like a small intestine on the other hand corresponding to this more nearly promptly than isolation meloxicam.

However, this active principle is protected by coating which is resistant to gastric juice while passing the stomach, and discharge and absorption of this active principle are suitable only within the small intestine as what solves the problem of this invention. The time when medicine preparation things are very long for passing an administration pyloric stomach is required, and an acute pain is not treated promptly enough as a result. the time required in order to demonstrate an effect is remarkable by the contents of the meal -- grade right and left are carried out, and, as a result, it is exposed to individual change.

[0011]

When choosing the gestalt of an active principle suitable for developing the pharmaceutical preparation which can solve the problem of this invention, it is required to take into consideration meloxicam and not only the pH--dependent solubility of the salt but other physicochemical characteristics. Crystallinity various probably, the form by which the solvation was carried out variously, or the polymorphism of this active ingredient considered to be amorphous and to exist can affect considerably the characteristic chemical, biological, and like medicine of a drug. As shown by microscope observation, IR-spectroscopic analysis and thermometric analysis, and also X-line powder diffractometry, a meloxicam meglumine salt, Organic solvents various [ that the strong tendency which forms various polymorphisms is shown ], for example, acetone, In various crystal states of aggregation (crystalline modification) which contain 4 to 5% of the water of a hydration, it crystallizes from methanol, ethanol, ethanol / water (8:2, v/v), and isopropanol. Drawing 1 shows the outline of the existing polymorphism. A meloxicam meglumine salt shows only few tendencies of spontaneous-crystallization-izing.

[0012]

Although the crystalline monohydrate state of aggregation of a meloxicam meglumine salt is hygroscopic, meloxicam sodium salt does not have hygroscopicity. Although the monohydrate of a meloxicam meglumine salt is the stable state of aggregation under ambient conditions, at not less than 75%, dihydrate is formed for relative humidity. The enclosed water may be removed from this dihydrate only under dramatically dry conditions. However, the anhydrous state of aggregation stable after drying is not obtained, but this anhydrous type absorbs water very promptly, and forms the form of the monohydrate stable under ambient conditions. The water absorption / desorption characteristic of meloxicam meglumine show a hysteresis operation. By quite prolonged intensive desiccation, this anhydrous type changes to an amorphous form gradually, and this substance becomes completely amorphous in 24 hours at 100 \*\*.

Since only the uniform and stabilized state of aggregation which can be manufactured so that reappearance is possible can be used especially for the polymorphism and the hygroscopic feature of a meloxicam meglumine salt, they make us expect whether it is related with use of the active principle of this form in the inside of medicinal preparation, and the becoming problem.

[0013]

the [ European patent application ] -- EP-A-0 002 the meloxicam meglumine salt mainly obtained according to working example 3 of No. 482 -- anhydrous -- and it is amorphous (it dries at 80 \*\* on diphosphorus pentaoxide). Although it is clearly suitable for preparation of a parenteral product, since this form is not meeting the above-mentioned standard, this state of aggregation is not suitable for preparation of solid medicine preparation things, but when storing under the usual ambient conditions, it changes to the hydrated form.

[0014]

It turned out that it can use by a lot of [ early and ] absorption substantially after administration rather than neutral meloxicam (neutral) although solubility is low on low pH level on which the meloxicam originating in the salt formed in the surprising thing of the base is equivalent to stomach environment. A rise of the plasma level after administering this meloxicam salt orally is produced quite more nearly promptly than the case where pure meloxicam is used. An advanced and quick rise of the plasma level which can be attained by the meloxicam salt, especially a meloxicam meglumine salt will be what a person skilled in the art can expect, if the characteristic of a publicly known NSAID salt is taken into consideration in the technical field concerned. In a surprising thing, the solubility which is obtained by using a meloxicam salt and which increased is produced, even if it is a low pH value in in vivo. Even if this is immediately after administration, it makes it possible to dissolve a lot of active principles, and as a result, a living body can absorb it now.

[0015]

With drawing 4, working example 7 shows that a plasma level goes up quite promptly after internal use of meloxicam salt pharmaceutical preparation rather than the administration back of the conventional capsule pharmaceutical preparation of a neutral active principle. While reaching plasma level 286ng/ml which is equivalent to the minimum plasma concentration in a stationary state as a matter of fact in 15 minutes exactly from administration of the meloxicam meglumine salt pharmaceutical preparation of this invention, in comparison pharmaceutical preparation, the plasma level (42 ng/ml) in which the cognition of after-administration at least 30 minutes is still possible was not able to be detected. With the pharmaceutical preparation of this invention, highest plasma level 812ng/ml is barely obtained in 2 hours, This is twice the minimum stationary state plasma level attained with comparison pharmaceutical preparation (this highest plasma level is not from the average curve of drawing 4, and it determined based on the variable of time from each curve used as a basis.). Therefore, in addition to the quick manifestation of activity, especially high activity is expected in the first 2 to 3 hours after ingestion of the pharmaceutical preparation of this invention, especially meloxicam meglumine salt pharmaceutical preparation, and this is important for relaxation of an acute pain. About another side comparison pharmaceutical preparation, rather, the peak of the remarkable plasma level was not reached, but there was a difference of a grade until the plasma level arrived at the plateau by the stationary state, but it went up continuously.

[0016]

In drawing 4,  $AUC_{0-\infty}$  (AUC:plasma concentration-time curve undersurface product; measurement of; absorption from 0:00 after 0-infinity:administration to infinity) of the conventional capsule pharmaceutical preparation is 14.1microgh/mL. It of meloxicam meglumine salt pharmaceutical preparation is 15.0microgh/mL, and; these 2 sorts are equivalent about this parameter.

Generation of the clathrate of the meloxicam by the option which solves the problem of this invention, for example, beta-cyclodextrin, did not bring about plasma concentration high enough for a short time. Similarly, the compressed stuff of the meloxicam which is two sorts of individual ingredients, and the mixture of meglumine did not solve the problem of this invention.

[0017]

Therefore, especially this invention relates to use of the meloxicam salt of the inorganic matter or the organic base for manufacturing the solid medicine preparation things for internal use in which the active principle for dealing with the therapy and the acute pain of an acute rheumatism fit is emitted and absorbed promptly for a pain therapy. A suitable salt is a salt of basic amino acid like sodium, potassium or ammonium salt, a meglumine salt, a tris salt, L-lysine, or L-arginine, for example. a meloxicam meglumine salt and meloxicam sodium salt are preferred, and especially a meloxicam meglumine salt is preferred -- for example, meloxicam meglumine salt dihydrate -- or [ especially ] meloxicam meglumine salt monohydrate is preferred.

[0018]

Since it will only be that discharge of an active principle advances in this scale by the collapse back generally if it has the resolving time in which this medicine preparation thing is very short in order to ensure quick discharge of the active principle after internal use, this also serves as an advantage. A suitable excipient [ like milk sugar, phosphoric acid dicalcium, and cellulose ] whose active principle is, And when a tablet is directly manufactured with a suitable collapse auxiliary agent like a polyvinyl pyrrolidone or starch sodium which constructed the bridge, That is, when being directly compressed into a tablet, without a corresponding powder mixture serving as an intermediate by which powder was granulated before compression so that it may usually be carried out, it turns out that decay time short enough is attained. There is an advantage that this simplifies a manufacturing method and makes it cheap.

[0019]

In this invention, for a pain therapy, especially Therefore, the therapy of an acute rheumatism fit, and relaxation of an acute pain sake, Active principles are the solid medicine dosage forms for internal use of meloxicam emitted and absorbed promptly, and with the gestalt of a salt with inorganic matter or an organic base, meloxicam may be arbitrarily together with the usual excipient and/or a carrier, and tablets directly. Therefore, it is related with said medicine pharmaceutical form existing in the tablet which is

manufactured, and which is disassembled promptly.

The suitable salt with an inorganic base contains sodium, the potassium, or ammonium salt of meloxicam, for example. the example of a salt with an organic base -- a meglumine salt and a tris salt -- or -- The salt of meloxicam with basic amino acid like L-lysine or L-arginine is included. The salt it was proved to be that it was advantageous especially to the purpose of this invention is the meglumine and sodium salt of meloxicam.

especially a meloxicam meglumine salt is preferred -- for example, meloxicam meglumine salt dihydrate -- or it is meloxicam meglumine salt monohydrate especially more preferably.

The examples of an excipient or a carrier are microcrystal cellulose, milk sugar, the polyvinyl pyrrolidone that constructed the bridge, magnesium stearate, phosphoric acid dicalcium, and various starch.

[0020]

Especially this invention for a pain therapy The therapy of an acute rheumatism fit, and relaxation of an acute pain sake, [ third ] An active principle is a manufacturing method of the solid medicine preparation things for internal use of meloxicam which resolving time is short, and are emitted and are absorbed promptly, It is related with said manufacturing method compressing into a tablet directly, without carrying out homogeneous mixing of the meloxicam salt of the inorganic or organic base which may be pulverized arbitrarily with the suitable excipient and/or carrier which were pulverized, and granulating powder before compression. The meglumine and sodium salt of meloxicam with the above-mentioned meloxicam salt preferred, for example are used. Especially a meloxicam meglumine salt is preferred, for example, it is a meloxicam meglumine salt in meloxicam meglumine salt dihydrate or a twist concrete target. It is monohydrate.

[0021]

As mentioned above, from the polymorphism of a meloxicam meglumine salt, and hygroscopicity. In order to attain especially the purpose of this invention, it is expected to be quite difficult to use the active principle of this gestalt, and this is because only the homogeneity manufactured so that it could reappear, and the stable state of aggregation can use it in medicinal preparation. When a salt crystallizes this condition from the mixture of a water miscible organic solvent and water to a surprising thing, If the seed crystal which consists of crystalline meloxicam meglumine salt monohydrate, and the seed crystal of the meloxicam meglumine salt monohydrate preferably crystallized from acetone/water previously were added into this mixture, it should agree in the meloxicam meglumine salt. Then, the product equivalent to the crystal form of the used seed crystal is obtained by having reproducibility and homogeneity.

In this way, crystalline meloxicam meglumine salt dihydrate is obtained from the crystalline meloxicam meglumine salt monohydrate obtained by processing this monohydrate with high humidity.



[0022]

In the final process of the solid meloxicam meglumine salt manufacture for a medicine use, it is to the point to carry out seeding of the crystal of desired monohydrate type to a solution as a result of the strong tendency which forms few tendencies and a different polymorphism of spontaneous-crystallization-izing. By request, this dihydrate form can be obtained from a monohydrate form as mentioned above after that. A synthetic method is shown in drawing 2.

This invention heats [ fourth ] crystalline meloxicam meglumine salt monohydrate, meloxicam, and meglumine in a water miscible organic solvent and the mixture of water, It is related with the solid medicine preparation things for internal use which contain meloxicam with the manufacturing method of the crystalline meloxicam meglumine salt monohydrate added for crystallization of the seed crystal of meloxicam meglumine salt monohydrate into this mixture, and the gestalt of crystalline meloxicam meglumine salt monohydrate.

[0023]

The examples of an organic solvent are acetone, ethanol, a tetrahydrofuran, and dioxane preferably including acetone, methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, a tetrahydrofuran, or dioxane. Acetone and especially ethanol are preferred and especially acetone is preferred.

[0024]

In this mixture, an organic solvent and water can be used by the volume ratios 10:1-100:1, and it is a ratio of 20:1-50:1 preferably, it is a ratio of 35:1-45:1 most preferably, and especially when about 40:1 ratio uses acetone, it is suitable.

meloxicam and meglumine -- the mole ratio 1:1.5 to 1.5:1 -- although it can be preferably used by the mole ratio 1:1.2 to 1.2:1, it can be used especially by an equimolar ratio. Suitably, activated carbon which is again removed before addition of a seed crystal in this mixture can be added and heated.

[0025]

The quantity of the seed crystal added is decided by quantity of the solvent system used and a mixture. For example, when [ which adds the mixture B= meloxicam meglumine salt monohydrate seed crystals 5-50g in 12.5 kg of batch A= meloxicam ] solvent acetone / water is used on the other hand (weight ratio A:B=125:0.05-0.5), the quantity added is 5-30g, but. especially -- acetone: -- the ratio of water -- in the case of =40:1, it is preferred that the seed crystals 10-15g are added. It is easily possible to determine the optimum dose of the seed crystal about predetermined batch size and predetermined solvent system as a person skilled in the art.

This mixture is preferably cooled at 10-30 °C after addition of a seed crystal at the temperature of about 20 °C. This mixture flows back again next and is preferably cooled gradually by the temperature of 10-30 °C it is desirable and the most useful at 15-25 °C after that at about 20 °C. The crystal suspension of the fine crystal nature of desired meloxicam

meglumine salt monohydrate can be obtained by working in a conventional method. Desirable powder X-line diffraction of the state of aggregation of meloxicam meglumine salt monohydrate is especially shown in the following table 2.

[0026]

The fifth purpose of this invention Crystalline meloxicam meglumine salt dihydrate, And crystalline meloxicam meglumine salt monohydrates are the manufacturing method processed at high humidity, and the solid medicine dosage forms for internal use which contain meloxicam with the gestalt of crystalline meloxicam meglumine salt dihydrate. It is high relative humidity and this processing is performed by storing for at least five days preferably for at least one day. This relative humidity is at least 85% preferably at least 75%. Desirable powder X-line diffraction of the state of aggregation of meloxicam meglumine salt dihydrate is especially shown in the following table 3.

[0027]

Especially the sixth purpose of this invention for a pain therapy The therapy of an acute rheumatism fit, and relaxation of an acute pain sake, Resolving time is short and an active principle is a manufacturing method of the solid medicine preparation things for internal use which contain meloxicam with the gestalt of meloxicam meglumine salt monohydrate emitted and absorbed promptly.

Meloxicam and meglumine are heated in a water miscible organic solvent and the mixture of water, It adds for crystallization of a meloxicam meglumine salt monohydrate seed crystal into this mixture, It is said manufacturing method directly compressed into a tablet, without isolating with a conventional method, powdering crystalline meloxicam meglumine salt monohydrate by request after that, and carrying out homogeneous mixing of the meloxicam meglumine salt monohydrate with a suitable powder excipient and/or carrier succeedingly, and granulating this powder.

[0028]

Especially the seventh purpose of this invention for a pain therapy The therapy of an acute rheumatism fit, and relaxation of an acute pain sake, It is a manufacturing method of the solid medicine preparation things for internal use which contain meloxicam with the gestalt of meloxicam meglumine salt dihydrate with which resolving time is short, and it is emitted, and an active principle is absorbed promptly, Crystalline meloxicam meglumine salt monohydrate is processed with high relative humidity, In this way, it is said manufacturing method directly compressed into a tablet, without powdering meloxicam meglumine salt dihydrate obtained by request, and carrying out homogeneous mixing with a powder excipient suitable after that and/or carrier, and granulating this powder.

[0029]

:working example 1 which has intention of following working example explaining this invention more nearly thoroughly: Meloxicam meglumine salt monohydrate 12.5 kg (35.57 mol) of meloxicam, and 6.9 kg (35.57 mol) of meglumine, Into the acetone 275L in the

suitable reactor I, and the mixture of the water 7L, it added continuously, stirring, and 1 kg of activated carbon of the industrial grade was added after that. Heating flowing back of this reaction mixture was carried out for 30 minutes. This mixture was compulsorily moved to the second reactor II through the pressure filter after that. The acetone 10L washed the reactor I and the pressure filter. It was made together with the seed crystals 10-15g of meloxicam meglumine salt monohydrate, and cooled at 20 \*\*, and this mixture was stirred at this temperature for 2 hours. This mixture was heated after that, and it flowed back for 15 minutes, and cooled gradually at 20 \*\* after that, and the crystal suspension of fine crystal nature generated in the meantime. This was stirred at 20 \*\* for 15 hours. Centrifugality of the crystal suspension was carried out after that, and rotation desiccation was carried out succeedingly. The acetone 35L washed the pellet which carried out centrifugality, and rotation desiccation was carried out again. This output was dried at 20-35 \*\* in the fresh air in the dry cupboard for about 24 hours.

yield: -- 90.1%; light yellow crystalline powder needle crystal [ of a theoretical value ]; -- melting point: -- 120 \*\*.

[0030]

In this way, the obtained crystalline meloxicam meglumine salt monohydrate was investigated by IR-spectroscopy, X-line powder diffractometry, and thermometric analysis (thermogravimetric analysis =TG; differential-scanning-calorimetry =DSC).

[0031]

1.1 IR spectroscopy device: -- Nicolet FTIR spectrometer Magna - IR 550 software: -- Nicolet-Software-package-OMNIC(ing) and, Ver.1.20 art: Transmissivity, KBr pellet (2.5micromol substance / 300mg KBr) N<sub>2</sub> rinse (flow: a part for 15L N<sub>2</sub>/)

The FTIR spectrum was shown in drawing 5. Other spectra were dramatically similar although the significant difference was observed in the band (cleaved) in which near 1300cm<sup>-1</sup> cleft in the spectrum of a monohydrate form as compared with the FTIR spectrum of a dihydrate form.

[0032]

1.2 X-line powder diffractometry device :P hilips X-line powder diffractometer CuK<sub>alpha</sub> exposure, alpha = 1.5418 A, 35 mA, 35 kV software: If attached to presentation of software package GUF1 4.06 data about the interpretation of data, it is the software package ORIGN parameter:range 3. - 50" 2theta step scan : 0.01 degree, [ 2 theta, a step size, ] Measuring time 2 seconds of each step [0033]

[Table 2]

Table 2: Powder X-line reflection methods and those intensity (standardization)  
Meloxicam meglumine salt monohydrate

$2\theta_{\text{exp}} [^\circ]$	$d_{\text{exp}} [\text{\AA}]$	強度 $I/I_0$
6.50	13.6	32
11.26	7.85	9
13.03	6.79	78
13.42	6.59	61
14.92	5.93	90
15.91	5.57	10
16.66	5.32	7
17.84	4.97	20
18.38	4.82	20
18.58	4.77	47
19.24	4.61	25
20.29	4.37	5
20.47	4.34	16
21.97	4.04	13
22.72	3.91	3
23.18	3.84	7
23.34	3.81	4
23.49	3.78	4
23.79	3.74	8
23.97	3.71	6
25.45	3.50	13
25.83	3.45	100

26.30	3.39	14
26.95	3.31	6
27.25	3.27	4
27.89	3.20	3
28.55	3.12	3
29.09	3.07	7
29.53	3.02	10
30.18	2.96	8
31.19	2.87	4
36.01	2.49	9
36.16	2.48	8
37.73	2.38	8
38.64	2.33	6
39.78	2.26	8

X-line powder diffraction pattern was shown in drawing 6.

[0034]

1.3 thermometric analysis TG:device: -- Mettler microbalance M3 and temperature controller TC15 software:Mettler software package STAR technical:upsilon-, [  $\text{Al}_2\text{O}_3$  and ] A part for melting pot and heating rate:10 K/, N2 air DSC:device:Mettler DSC-20, temperature controller TC 15 software:Mettler software package STAR art : An open aluminum melting pot, Heating rate: Clear correlation is accepted between a part for 3 and 10 K/, the endothermic peak accepted in the N2 air DSC figure, drying, or a melting process. Drying and melting are clearly individual processes. The DSC figure was shown in drawing 8.

[0035]

Working example 2: Meloxicam meglumine salt dihydrate Crystalline meloxicam meglumine salt dihydrate was obtained by storing the crystalline meloxicam meglumine salt monohydrate obtained in working example 1 for five days at the relative humidity of 86%, and the temperature of 20 \*\* on a saturated potassium chloride solution.

In this way, the obtained crystalline meloxicam meglumine salt dihydrate was investigated by IR-spectroscopy, X-line powder diffractometry, and thermometric analysis (thermogravimetric analysis =TG; differential-scanning-calorimetry =DSC). The device listed in working example 1, software, and a parameter were used.

[0036]

2.1 IR spectroscopy : the FTIR spectrum was shown in drawing 5.

2.2 X-line powder diffractometry : [Table 3]

Table 3: Powder X-line reflection methods and those intensity (standardization)

Meloxicam meglumine salt dihydrate

$2\theta_{\text{exp}} [^\circ]$	$d_{\text{exp}} [\text{\AA}]$	強度 $I/I_0$
5.99	14.8	13
6.95	12.7	13
7.36	12.0	41
7.82	11.3	22
8.25	10.7	18
8.47	10.4	38
10.32	8.6	32
10.85	8.2	18
11.86	7.46	29
12.61	7.01	26
13.46	6.58	49
13.81	6.41	19
14.29	6.20	37
14.48	6.11	42
14.97	5.92	53
15.28	5.80	96
16.88	5.25	65
17.39	5.10	39
17.78	4.99	42
18.41	4.81	25

19.08	4.65	50
19.55	4.54	14
20.10	4.41	28
21.12	4.20	24
21.70	4.09	19
21.95	4.05	25
22.80	3.90	26
25.65	3.47	100
26.02	3.42	43
27.04	3.30	35
27.37	3.26	26
28.29	3.15	19
28.92	3.09	14
30.43	2.94	13

X-line powder diffraction pattern was shown in drawing 6.

[0037]

2.3 Since drying and a melting process have lapped in the thermometric analysis DSC figure, the clear correlation of an endothermic peak cannot be accepted. The obtained TG/DSC figure was shown in drawing 8 and 9. The DSC figure of the dihydrate form was dramatically characteristic in respect of the endothermic peak (structured) between ambient air temperature and 130 \*\* which was extensive and was constituted. The five clear minimums were accepted at about 45, 65, 85 and 115, and 125 \*\*. As compared with the DSC figure of the monohydrate type of drawing 8, the difference between these 2 sorts of hydrate types is shown clearly. These all have an endothermic peak at common "s" at about 85-90 \*\* (dehydration process) and about 125 \*\* (melting process).

[0038]

Working example 3: Anhydrous meloxicam meglumine salt meloxicam meglumine salt monohydrate is convertible into an anhydride by drying. The parameters relevant to a dewatering process are temperature and drying time.

The influence was observed by X-line powder diffractometry.

If a dewatering process continues for a long period of time more, the crystallinity of the substance obtained will decrease. Although it became anhydrous and amorphous [ a

meloxicam meglumine salt ] on the whole 24 hours afterward at 100 \*\*, 1 hour afterward, change was not able to be observed in the used monohydrate at 80 \*\*. X-line powder diffraction diagram obtained 24 hours after [ 80 \*\* / 1 hour and 70 \*\* / 15 hour and 80 \*\* ] 20 hours and 100 \*\* is shown in drawing 7.

[0039]

Working example 4: Formula of the directly compressed meloxicam meglumine salt (monohydrate) tablet meloxicam meglumine salt tablet: As meloxicam. Calculated meloxicam meglumine salt 7.5-mg microcrystal cellulose 205.5-mg milk sugar 205.5-mg polyvinyl-pyrrolidone (bridge was constructed) 22.5mg magnesium stearate 4.5-mg pharmaceutical preparation: Said active principle (powder or non-powder), Homogeneous mixing is carried out with the excipient described during said formula, it compresses directly, and a tablet is formed.

[0040]

Working example 5: Formula of the directly compressed meloxicam sodium salt tablet meloxicam sodium salt tablet: As meloxicam. calculated 209.5 mg of meloxicam sodium salt 7.5-mg microcrystal cellulose milk sugar 205.5-mg polyvinyl-pyrrolidone (bridge was constructed) 22.5mg magnesium stearate 4.5-mg pharmaceutical preparation: the [ European patent application ] -- EP-A-0. 002 Carry out homogeneous mixing of the active principle (powder or non-powder) prepared according to the data of No. 482 for working example with the excipient described during said formula, compress directly, and form a tablet.

[0041]

Working example 6: in vitro discharge Meloxicam (neutrality) / direct compression, A pair, and meloxicam (neutrality) / granulation / compression By manufacturing one pharmaceutical preparation by compressing a powder mixture, if the discharge profile of two sorts of tablets which compressed and prepared the powder granulated beforehand is compared mutually, another side, It is clear that meloxicam's way from the tablet prepared by compressing a powder mixture is emitted more nearly promptly (drawing 3). This discharge measured the active principle during the test period at that extinction peak with spectrophotometric analysis.

formula [ of a meloxicam tablet ] (from powder to direct compression): . Formula of a 210.0 mg of meloxicam 7.5-mg microcrystal cellulose milk sugar 205.0-mg polyvinyl-pyrrolidone (bridge was constructed) 22.5mg magnesium stearate 4.5-mg meloxicam tablet (from granulation to compression) : Meloxicam . 7.5-mg microcrystal cellulose 210.0-mg milk sugar 205.0-mg polyvinyl-pyrrolidone (bridge was constructed) 22.5mg magnesium stearate 4.5 mg [0042]

Working example 7: Clinical trial for proving the advantage in which the conventional preparation things of the medicinal composition of this invention are excelled The following pharmaceutical preparation, About 18 test subjects. : examined by single-dose administration crossover trials -- formula [ of a meloxicam meglumine salt tablet ] (direct



compression): As meloxicam. calculated meloxicam meglumine salt [ ] -- 7.5 mg -- formula of a microcrystal cellulose 205.5-mg milk sugar 205.5-mg polyvinyl-pyrrolidone (bridge was constructed) 22.5mg magnesium stearate 4.5-mg meloxicam (it granulated) capsule: . 7.5 mg of meloxicam sodium-acid-citrate . 15.0-mg microcrystal cellulose -- 102.0-mg milk sugar 23.5-mg polyvinyl-pyrrolidone (fusibility) 10.5mg silica dioxide (advanced distribution) 3.5mg polyvinyl-pyrrolidone (bridge was constructed) 16.3mg magnesium stearate [ ] -- 1.7 mg [0043]

Drawing 4 shows the obtained average plasma level. In It is clear that the difference accepted in the vitro melting process is accepted also in the level in blood after the internal use in Homo sapiens. When the quick discharge dosage forms of a meloxicam salt are used, that plasma level shortens the time taken to go up promptly, and to cause a rise of the highest plasma level, and to reach this level.

Probably, by the manifestation of the activity correlated with this plasma level, this kind of pharmaceutical preparation shows the more instantaneously effective analgesic action.

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2002-509886

(P2002-509886A)

(43)公表日 平成14年4月2日(2002.4.2)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 31/5415		A 6 1 K 31/5415	4 C 0 7 6
9/20		9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04		A 6 1 P 25/04	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 41 頁)

(21)出願番号 特願2000-540830(P2000-540830)  
 (86) (22)出願日 平成11年3月23日(1999.3.23)  
 (85)翻訳文提出日 平成12年9月27日(2000.9.27)  
 (86)国際出願番号 P C T / E P 9 9 / 0 1 9 4 9  
 (87)国際公開番号 W O 9 9 / 4 9 8 6 7  
 (87)国際公開日 平成11年10月7日(1999.10.7)  
 (31)優先権主張番号 9 8 1 0 5 5 6 9 . 2  
 (32)優先日 平成10年3月27日(1998.3.27)  
 (33)優先権主張国 欧州特許庁 (E P)

(71)出願人 ベーリンガー インゲルハイム ファルマ  
 コマンディトゲゼルシャフト  
 ドイツ連邦共和国 デー55216 インゲル  
 ハイム アム ライン ピンガー シュト  
 ラーセ 173  
 (72)発明者 ボック トーマス  
 ドイツ連邦共和国 デー88400 ビベラッ  
 ハ ヘルマン ヴォルツ シュトラーセ  
 67  
 (72)発明者 セークミュラー パウル  
 ドイツ連邦共和国 デー88368 ベルガト  
 ロイテ フリートホッフシュトラーセ 8  
 (74)代理人 弁理士 中村 稔 (外9名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 メロキシカムの経口投与用新規ガレヌス調製物

## (57)【要約】

本発明は、疼痛治療のための、経口投与用固形医薬製剤の製造のための、無機又は有機塩基のメロキシカム塩の使用に関する。この有効物質は、該製剤から迅速に放出され、かつ吸収される。本発明は更に、直接打錠法により製造された相当する医薬製剤、及びそれらの製造法にも関する。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 有効成分が迅速に放出及び吸収される、経口投与用固形医薬剤形を製造するための、無機又は有機塩基との塩、好ましくはナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム塩、メグルミン塩、トリス塩、又は塩基性アミノ酸の塩である、疼痛治療のためのメロキシカム塩の使用。

【請求項2】 前記メロキシカム塩がナトリウム又はメグルミン塩であることを特徴とする、請求項1記載の使用。

【請求項3】 有効成分が迅速に放出及び吸収される、疼痛治療のためのメロキシカムの経口投与用固形医薬剤形であって、メロキシカムが無機又は有機塩基との塩、好ましくはナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム塩、メグルミン塩、トリス塩、又は塩基性アミノ酸の塩の形態で、任意に慣用の賦形剤及び／又は担体と共に一緒でもよく、直接打錠法で製造される迅速に分解する錠剤中に存在することを特徴とする、前記医薬剤形。

【請求項4】 前記メロキシカム塩がナトリウム又はメグルミン塩であることを特徴とする、請求項3記載の医薬剤形。

【請求項5】 分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、疼痛治療のためのメロキシカムの経口投与用固形医薬調製物の製造方法であって、任意に微粉砕されていてもよい無機又は有機塩基のメロキシカム塩、好ましくはナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム塩、メグルミン塩、トリス塩、又は塩基性アミノ酸の塩が、慣用の粉末化賦形剤及び／又は担体と均質混合され、かつこの粉末を顆粒化することなく錠剤に直接圧縮されることを特徴とする前記製造方法。

【請求項6】 前記メロキシカム塩が、ナトリウム又はメグルミン塩である、請求項5記載の方法。

【請求項7】 結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物及び結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物。

【請求項8】 結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物の製造方法であって、メロキシカム及びメグルミンを、水混和性有機溶媒、好ましくはアセトン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、テトラヒドロフ

ラン又はジオキサンと水との混合物中で加熱し、かつこの混合物にメロキシカムーメグルミン塩一水和物種結晶を結晶化のために添加することを特徴とする前記製造方法。

【請求項9】 有機溶媒としてアセトン又はエタノールを使用することを特徴とする、請求項8記載の方法。

【請求項10】 有機溶媒及び水の混合物を、容積比10:1～100:1、好ましくは20:1～50:1、又は最も好ましくは比35:1～45:1で使用することを特徴とする、請求項9記載の方法。

【請求項11】 メロキシカム及びメグルミンを、モル比1:1.5～1.5:1、好ましくはモル比1:1.2～1.2:1で使用することを特徴とする、請求項8記載の方法。

【請求項12】 混合物A＝メロキシカム12.5kg中に、混合物B＝メロキシカムーメグルミン塩一水和物種結晶5～50gを添加するか、もしくは、異なる量の混合物中に、種結晶をA:B＝125:0.05～0.5に相当する重量比で添加することを特徴とする、請求項8記載の方法。

【請求項13】 結晶性メロキシカムーメグルミン塩二水和物の製造方法であって、結晶性メロキシカムーメグルミン塩一水和物を、高湿度で処理、好ましくは少なくとも75%の相対湿度で少なくとも1日貯蔵することにより処理することを特徴とする前記製造方法。

【請求項14】 分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、メロキシカムーメグルミン塩一水和物の形態でメロキシカムを含有する疼痛治療のための経口投与用固形医薬調製物の製造方法であって、メロキシカム及びメグルミンを、水混和性有機溶媒と水との混合物中で加熱し、この混合物にメロキシカムーメグルミン塩一水和物種結晶を結晶化のために添加し、その後結晶性メロキシカムーメグルミン塩一水和物を常法により単離し、所望により粉末とし、引き続きメロキシカムーメグルミン塩一水和物を慣用の粉末化賦形剤及び／又は担体と均質混合し、かつこの粉末を顆粒化することなく直接錠剤へと圧縮することを特徴とする前記方法。

【請求項15】 分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、

メロキシカム－メグルミン塩二水和物の形態でメロキシカムを含有する疼痛治療のための経口投与用固形医薬調製物の製造方法であって、結晶性メロキシカム－メグルミン塩一水和物を高い相対湿度で処理し、こうして得られるメロキシカム－メグルミン塩二水和物を所望により粉末とし、その後適当な粉末賦形剤及び／又は担体と均質混合し、この粉末を顆粒化することなく直接錠剤へと圧縮することを特徴とする前記製造方法。

【請求項16】 メロキシカムを結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物の形態で含有する、経口投与用固形医薬剤形。

【請求項17】 メロキシカムを結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物の形態で含有する、経口投与用固形医薬剤形。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）の一種である、有効成分メロキシカムの経口投与用新規ガレヌス調製物（preparation）、及びそれらの製造方法に関する。

リウマチ疾患の治療に使用される薬物は、消炎特性に加え鎮痛特性を有することが多い。そのため、これらは単に慢性リウマチ症を治療するのみではなく、急性リウマチ発作及び急性疼痛の治療に使用される。

これらの医薬組成物の多くは、単に限定的な溶解度を有し、そのため体内には緩徐に吸収されるのみである。急性疼痛の治療において、有効成分の迅速な流入は、この活性が迅速に発揮されるのを確実にするために必須である。従って、問題の有効成分の溶解速度及び溶解度を増大することが必要となることが多い。

## 【0002】

当該技術分野において公知の薬物に関して、様々な方法が適用されており、例えばイブプロフェン及びジクロフェナクはそれらの塩の形態で使用されており、又はピロキシカムは $\beta$ -シクロデキストリン包接化合物の形態で使用されている。しかし、これらの有効成分は経口経路で投与される場合に、短時間内の即効性にとって十分な血漿濃度を常に示すわけではない。イブプロフェン-リシン塩の薬物動態を、イブプロフェン酸(ibuprofenic acid)のそれと比較した場合の差異については、例えばInt. J. Clin. Pharmacol., Ther. Toxicol., 27(7):324-328(1989)に記載されている。この論文によると、絶食試験の被験者8名において測定された平均最高血漿レベルに、イブプロフェン-リシン塩（1000mg、フィルムコーティング錠）の場合は投与後平均0.55時間で到達し、かつその値は $69.1 \mu\text{g/ml}$ である一方で、イブプロフェン酸（600mg、糖衣錠）について対応する値は、0.89時間及び $50.8 \mu\text{g/ml}$ であった。摂食試験の被験者においては、この差異は、執筆者等によると満足できる有意性を失っており、及びイブプロフェン-リシン塩については1.18時間後に $50.3 \mu\text{g/ml}$ であり、イブプロフェン酸については1.55時間後に $44.6 \mu\text{g/ml}$ であった。

## 【0003】

独国特許第DE-37 00 172号は、多くのNSAIDは、水に易溶性でないこと、従って、非経口製剤(formulation)の調製には真には適していないことを開示している。この問題点を克服するために、特にイソキシカム、テノキシカム及びプロキシカムを含む、多くのNSAIDのN-(メチル)-グルカミン及びグルカミン塩が提唱されている。非経口ピロキシカム-N-(メチル)-グルカミン製剤は、実施例4に記されている。これらの塩は、経口、経直腸又は局所用製剤で投与することもできるが、ここで公表された適用は、経口製剤の吸収に関する情報を含まない。ここで記された問題点、すなわちかなり不溶性の有効成分の非経口水性製剤の調製は、本発明の目的とは実質的に異なる。以下に説明するように、本発明は、投与後間もなく有効な血漿レベルを生じるような、メロキシカムの経口投与用固形医薬調製物を提供することからなる。加えて、遊離メロキシカムは、広いpH範囲にわたって遊離ピロキシカムのおよそ10分の1と水に難溶性であるので、本発明は出発点からかなりより困難であった(European Journal of Pharmaceutical Science、4:175-187 (1996)、特に184ページの図10)。

#### 【0004】

メロキシカム(4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキシアミド-1,1-ジオキシド)は、治療に必要な投与量で胃における忍容性が良好であるという事実を特徴とする、新規抗リウマチ薬である。この有効成分及びそのナトリウム塩、更にはそのN-メチル-D-グルカミン塩(メグルミン塩)については、欧州特許出願第EP-A-0 002 482号に開示されている。メロキシカムの抗炎症特性及び疼痛緩和特性も、この有効成分を疼痛治療での使用において非常に興味深いものとしている。しかしこの有効成分は、胃-腸管上部に広がる酸性範囲において非常に低い溶解度を有する。従ってこれは、投与後遅延型で吸収される。最高血漿レベルには、製剤により2~8時間以内に到達する。しかしその活性は、長時間一持続性でありかつ有効性が高い。従って通常は1日1回の投与で十分である。疼痛治療、更には急性の病的状態の治療に適しているこの有効成分を作用開始(open up)するためには、迅速な吸収と同時に、活性の迅速な発現を確実にすることが必要である。

#### 【0005】

本発明の目的は、急性疼痛の治療に適した血漿レベルを十分に短い時間で達成することができるように、有効成分が迅速に放出及び吸収されるような、メロキシカムの経口投与用固形医薬調製物を調製することである。以下の必要要件のプロフィールは、これに関連して定義することができる：

【0006】

最高血漿レベル $C_{max}$  は、従来のメロキシカムカプセル製剤の等用量を投与した後よりも高くなければならず、かつ非常に短時間に到達しなければならない。その後十分に高い有効血漿レベルが、一定期間維持されなければならない。具体的には、 $C_{max}$  には、単回用量を投与した後遅くとも2時間で到達しなければならない、かつ用量7.5mgで650～1000 ng/mlの範囲でなければならない。この用量での $C_{max}$  は、従来の7.5mgカプセル製剤で達成される最高血漿レベルのおよそ2倍に相当することが理想的であり、従って800～900 ng/mLの範囲でなければならない。最高血漿レベルを越えた後は、血漿レベル500～700 ng/mlを1～3時間維持しなければならないが、しかし理想的には血漿レベル550～650ng/mlを維持しなければならない、これは従来の7.5mgカプセル投与後の約600ng/mlの定常状態平均血漿レベルに相当する。更に、同用量の本発明の製剤及び従来のカプセル製剤の総吸収量は、同等でなければならない。

【0007】

メロキシカムは、例えばナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム塩のような無機塩基と、並びに更に例えばメグルミン塩、トリス塩（トリス-（ヒドロキシメチル）アミノメタン）のような有機塩基との塩を、又はL-リシンもしくはL-アルギニンのような塩基性アミノ酸との塩を形成することが可能である。本発明の目的と関連して、この有効成分及びその塩の溶解度が興味深いものとなっている。

【0008】

【表1】

表1. メロキシカム及びその塩の様々な溶媒中での飽和溶解度



媒質	周囲温度での溶解度 [mg/100 ml]			
	メロキシカム	ナトリウム 塩	アンモニウ ム塩	メグルミン 塩
0.1 N 塩酸(pH 1)	0.09	0.05	0.04	0.1
緩衝液 pH 4	0.05	0.02	0.02	0.04
水 (Ph 7)	0.2	785	230	860
緩衝液 pH 7.4	約 100	635	285	1290
緩衝液 pH 10	231	1215	440	2315
0.1 N 水酸化ナトリウ ム溶液(pH 13)	2570	1215	1960	2900

## 【0009】

表1のデータは、以下を示している：

メロキシカム及びメロキシカム塩は両方とも、 $\text{pH} \leq 4$ で、水性システム中にはわずかに溶解するのみであり、異なる化合物の溶解度に明白な有意差はない。 $\text{pH}$  4から10の上昇で、メロキシカム塩の溶解度、特にナトリウム及びメグルミン塩での溶解度は、遊離メロキシカムの溶解度よりも顕著に増大し、かつ非常に高 $\text{pH}$ 値において増大した溶解度レベルの作用が出現する。遊離メロキシカムは、 $\text{pH}$ レベルが7を越える場合でのみ、溶解度の実質的増大を示す。 $\text{pH} 13$ で、メロキシカム及びその塩は、最早溶解度について何ら実質的差異を示さない。従って、上昇した溶解速度は、メロキシカム塩については $\text{pH}$ 値4より上で、及び遊離メロキシカムについては $\text{pH}$ 値7より上でのみ、理論的に期待することができる。

胃液 $\text{pH}$ 値は、絶食患者においては1～6の間を変動し、摂食患者においては通常3～5の間であることはわかっている。

## 【0010】

塩基とのメロキシカム塩は、胃に広がる酸性 $\text{pH}$ 範囲において非常に低い溶解度を有するので、この環境における固形メロキシカム塩は、非常に緩徐にのみ溶解し、その結果吸収できるようになるか、もしくは、既に溶解した対応するメロキシ

シカム塩は、この環境で沈殿するかであろうと考えられる。溶解度データを基にして、これらの条件下ではメロキシカム及びその塩の間に、吸収特性の本質的差異はないと考えられる。他方で、小腸のような酸性が少ない媒質中で、塩基とのメロキシカム塩は、遊離メロキシカムよりもより迅速かつ多量に溶解し、かつこれに対応して遊離メロキシカムよりもより迅速に吸収されと考えられる。しかし、この有効成分は胃を通過する間は胃液に対し抵抗性のあるコーティングにより保護されていて、小腸内でのみこの有効成分の放出及び吸収は、本発明の問題を解決するものとして適している。医薬調製物が投与後胃を通過するには非常に長い時間を要し、結果的に急性疼痛は十分迅速には治療されない。更に、効果を発揮するために要する時間は、食事の内容によってかなりの程度左右され、かつその結果個体変動に晒される。

#### 【0011】

本発明の問題点を解決することが可能な製剤を開発するのに適した有効成分の形態を選択する場合、メロキシカム及びその塩のpH-依存型溶解度のみではなく、他の物理化学的特性も考慮することが必要である。恐らく様々な結晶性、様々な溶媒和された形又は非晶質で存在すると思われるこの活性成分の多形は、薬物の化学的、生物学的及び医薬的な特性にかなり影響を及ぼし得る。メロキシカムメグルミン塩は、顕微鏡観察、IR-分光分析及び熱分析、更にはX-線粉末回折法で示されるように、様々な多形を形成する強い傾向を示し、かつ様々な有機溶媒、例えばアセトン、メタノール、エタノール、エタノール/水(8:2、v/v)及びイソプロパノールから、水和作用の水4~5%を含有するような様々な結晶態種(crystalline modification)において結晶化する。図1は、存在する多形の概略を示している。更にメロキシカム-メグルミン塩は、自発結晶化のわずかな傾向のみを示す。

#### 【0012】

メロキシカム-メグルミン塩の結晶性一水和物態種は吸湿性であるが、メロキシカム-ナトリウム塩は吸湿性を有さない。周囲条件下で、メロキシカム-メグルミン塩の一水和物は安定した態種であるが、相対湿度が75%以上では、二水和物が形成される。封入された水は、非常に乾燥した条件下でのみ、この二水和物

から除去され得る。しかし脱水後に安定した無水の態種は得られず、この無水形は、非常に迅速に水を吸収し、周囲条件下で安定した一水和物の形を形成する。メロキシカム-メグルミンの水の吸収/脱離特性は、ヒステリシス作用を示す。かなり長時間の集中的乾燥により、この無水形は、次第に非晶質形へと変化し、100℃で24時間後には、この物質は完全に非晶質となる。

特に、メロキシカム-メグルミン塩の多形及び吸湿性の特徴は、再現可能に製造することが可能な均一で安定した態種のみを使用することができるので、医薬製剤中でのこの形の有効成分の使用に関するかなりの問題点を我々に予想させる。

#### 【0013】

欧州特許出願第EP-A-0 002 482号の実施例3に従い主に得られるメロキシカム-メグルミン塩は、無水及び非晶質（五酸化リン上80℃で乾燥）である。この態種は、非経口製剤の調製には明らかに適しているが、この形は前述の基準を満たしていないので固形医薬調製物の調製には適していないが、しかし、通常の周囲条件下で貯蔵する場合、水和した形へと変化する。

#### 【0014】

驚くべきことに、塩基により形成された塩に由来するメロキシカムは、胃の環境に相当するような低いpHレベルで溶解度が低いにもかかわらず、中性の(neutral)メロキシカムよりも、投与後に実質的に早期かつ多量の吸収で利用できるようになることがわかった。このメロキシカム塩を経口投与した後の血漿レベルの上昇は、純粋なメロキシカムを使用する場合よりもかなり迅速に生じる。メロキシカム塩、特にメロキシカム-メグルミン塩により達成することができる血漿レベルの高度かつ迅速な上昇は、当該技術分野において公知のNSAID塩の特性を考慮すると、当業者には予想できるものであろう。メロキシカム塩を使用することによって得られる増大した溶解度は、驚くべきことにin vivoにおいて低pH値であっても生じる。このことは、投与直後であっても多量の有効成分を溶解することを可能にし、その結果生体が吸収できるようになる。

#### 【0015】

実施例7は図4と共に、メロキシカム塩製剤の経口投与後に、中性の有効成分

の従来のカプセル製剤の投与後よりも、血漿レベルがかなり迅速に上昇することを示している。本発明のメロキシカム-メグルミン塩製剤の投与から丁度15分後に、事実上定常状態における最小血漿濃度に相当する血漿レベル286ng/mlに到達する一方で、比較製剤では、投与後30分でも依然認知可能な血漿レベル(42ng/ml)は検出できなかった。更に本発明の製剤により、かろうじて2時間後に最高血漿レベル812ng/mlが得られ、これは比較製剤によって達成される最低定常状態血漿レベルの2倍である(この最高血漿レベルは、図4の平均曲線からではなく、基となる個々の曲線から、時間の変数を基に決定した。)。従って、本発明の製剤、特にメロキシカム-メグルミン塩製剤の摂取後最初の2~3時間に、活性の迅速な発現に加え特に高い活性が期待され、このことは急性疼痛の緩和にとって重要である。他方比較製剤に関しては、顕著な血漿レベルのピークには到達せず、むしろ血漿レベルは、定常状態でプラトーに到達するまで程度の差はあるが連続して上昇した。

#### 【0016】

図4において、従来のカプセル製剤の $AUC_{0-\infty}$  (AUC:血漿濃度-時間曲線下面積;  $0-\infty$ :投与後0時から無限大まで; 吸収の測定)は、 $14.1 \mu\text{gh/mL}$ であり、メロキシカム-メグルミン塩製剤のそれは $15.0 \mu\text{gh/mL}$ であり; これら2種は、このパラメータに関しては同等である。

本発明の問題点を解決する別の方法、例えば $\beta$ -シクロデキストリンによるメロキシカムの包接化合物の生成などは、短時間には十分に高い血漿濃度をもたらさなかった。同様に、2種の個別の成分であるメロキシカム及びメグルミンの混合物の圧縮物は、本発明の問題点を解決しなかった。

#### 【0017】

従って本発明は、疼痛治療のため、特に急性リウマチ発作の治療及び急性疼痛への対処のための、有効成分が迅速に放出及び吸収される、経口投与用固形医薬調製物を製造するための、無機又は有機塩基のメロキシカム塩の使用に関する。適当な塩は、例えばナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム塩、メグルミン塩、トリス塩、又はL-リシンもしくはL-アルギニンのような塩基性アミノ酸の塩である。メロキシカム-メグルミン塩及びメロキシカムナトリウム塩が好ましく

、メロキシカム－メグルミン塩が特に好ましく、例えばメロキシカム－メグルミン塩二水和物又は特にメロキシカム－メグルミン塩一水和物が好ましい。

#### 【0018】

経口投与後の有効成分の迅速な放出を確実にするために、この医薬調製物が非常に短い分解時間を有するならば、有効成分の放出は概して崩壊後により該規模に進行するのみであるので、これも利点となる。有効成分が、乳糖、リン酸二カルシウム、セルロースのような適当な賦形剤、並びに架橋したポリビニルピロリドン又はデンプンナトリウムのような適当な崩壊助剤と共に直接錠剤が製造される場合、すなわち対応する粉末混合物が、通常行われるように圧縮前に粉末の顆粒化された中間体となることなく、直接錠剤に圧縮される場合に、十分に短い崩壊時間が達成されることはわかっている。このことは、製造法を簡略化しかつ安価にするという利点がある。

#### 【0019】

従って本発明はまた、疼痛治療のため、特に急性リウマチ発作の治療及び急性疼痛の緩和のための、有効成分が迅速に放出及び吸収される、メロキシカムの経口投与用固形医薬剤形であって、メロキシカムが無機又は有機塩基との塩の形態で、任意に通常の賦形剤及び／又は担体と一緒にでもよく、直接打錠することにより製造される迅速に分解する錠剤中に存在することを特徴とする前記医薬剤型に関する。

無機塩基との適当な塩は、例えば、メロキシカムのナトリウム、カリウム又はアンモニウム塩を含む。有機塩基との塩の例は、メグルミン塩、トリス塩、又はL-リシンもしくはL-アルギニンのような塩基性アミノ酸とのメロキシカムの塩を含む。本発明の目的にとって特に有利であることが証明された塩は、メロキシカムのメグルミン及びナトリウム塩であり、メロキシカム－メグルミン塩が特に好ましく、例えばメロキシカム－メグルミン塩二水和物、もしくはより好ましくは特にメロキシカム－メグルミン塩一水和物である。

賦形剤又は担体の例は、微晶質セルロース、乳糖、架橋したポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、及び様々なデンプンである。

## 【0020】

第三に、本発明は、疼痛治療のため、特に急性リウマチ発作の治療及び急性疼痛の緩和のための、分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、メロキシカムの経口投与用固形医薬調製物の製造方法であって、任意に微粉碎されていてもよい無機又は有機の塩基のメロキシカム塩を、適当な微粉碎された賦形剤及び／又は担体と均質混合し、かつ圧縮前に粉末を顆粒化することなく直接錠剤に圧縮することを特徴とする前記製造方法に関する。前述のメロキシカム塩は、例えば好ましいメロキシカムのメグルミン及びナトリウム塩が使用される。メロキシカム－メグルミン塩は特に好ましく、例えばメロキシカム－メグルミン塩二水和物、又はより具体的にはメロキシカム－メグルミン塩一水和物である。

## 【0021】

前述のように、メロキシカム－メグルミン塩の多形及び吸湿性から、特に本発明の目的を達成するためにこの形態の有効成分を使用することがかなり困難であると予想され、その理由は、再現可能であるように製造された均一かつ安定した態種のみが、医薬製剤中で使用することができるからである。驚くべきことにこの条件は、水混和性有機溶媒及び水の混合物から塩が結晶化する際に、結晶性メロキシカム－メグルミン塩一水和物からなる種結晶、好ましくは先にアセトン／水から結晶化されたメロキシカム－メグルミン塩一水和物の種結晶を、この混合物に添加するならば、メロキシカム－メグルミン塩に合致したものとすることができる。その後、使用した種結晶の結晶形に相当する製品が、再現性及び均一性を持って得られる。

こうして得られる結晶性メロキシカム－メグルミン塩一水和物から、結晶性メロキシカム－メグルミン塩二水和物が、この一水和物を高湿度で処理することにより得られる。

## 【0022】

自発結晶化のわずかな傾向及び異なる多形を形成する強い傾向の結果、医薬用途のための固形メロキシカム－メグルミン塩製造の最終工程において、所望の一水和物形の結晶を溶液に播種することは的を射ている。所望により、その後この二水和物形を、前述のようにして一水和物形から得ることができる。合成法を図

2に示す。

第四に、本発明は、結晶性メロキシカム-メグルミン塩一水和物、及びメロキシカム及びメグルミンを水混和性有機溶媒及び水の混合物中で加熱し、この混合物にメロキシカム-メグルミン塩一水和物の種結晶を結晶化のために添加する結晶性メロキシカム-メグルミン塩一水和物の製造方法、並びに結晶性メロキシカム-メグルミン塩一水和物の形態でメロキシカムを含有する経口投与用固形医薬調製物に関する。

#### 【0023】

有機溶媒の例は、アセトン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、テトラヒドロフラン、又はジオキサンを含み、好ましくはアセトン、エタノール、テトラヒドロフラン、及びジオキサンである。アセトン及びエタノールが特に好ましく、アセトンが特に好ましい。

#### 【0024】

この混合物においては、有機溶媒及び水を、容積比10:1~100:1で使うことができ、好ましくは20:1~50:1の比で、最も好ましくは35:1~45:1の比であり、約40:1の比がアセトンを使う場合に特に適している。

メロキシカム及びメグルミンは、例えばモル比1:1.5~1.5:1、好ましくはモル比1:1.2~1.2:1で使うことができるが、特に等モル比で使うことができる。

適宜、この混合物を、種結晶の添加前に再度除去されるような活性炭を添加して、加熱することができる。

#### 【0025】

添加される種結晶の量は、使われる溶媒系及び混合物の量によって決まる。例えば、バッチA=メロキシカム12.5kg中に、混合物B=メロキシカム-メグルミン塩一水和物種結晶5~50gを添加する（重量比A:B=125:0.05~0.5）一方、溶媒アセトン/水が使われる場合は、添加される量は5~30gであるが、特にアセトン:水の比=40:1の場合は、種結晶10~15gが添加されることが好ましい。当業者には、所定のバッチサイズ及び所定の溶媒系に関する種結晶の適量を決定することが容易に可能である。

種結晶の添加後、この混合物を10～30℃に、好ましくは温度約20℃に冷却する。好ましくはこの混合物は、次に再度還流され、その後温度10～30℃に、好ましくは15～25℃に、最も有用には約20℃に徐々に冷却される。所望のメロキシカム-メグルミン塩一水和物の微細結晶性の結晶懸濁液は、常法において作業することにより得ることができる。特に好ましいメロキシカムメグルミン塩一水和物の態種の粉末X-線回折を、下記の表2に示す。

#### 【0026】

本発明の第五の目的は、結晶性メロキシカム-メグルミン塩二水和物、及び結晶性メロキシカム-メグルミン塩一水和物が高い湿度で処理されるその製造方法、並びにメロキシカムを結晶性メロキシカム-メグルミン塩二水和物の形態で含有する経口投与用固形医薬剤形である。

この処理は、高い相対湿度で、少なくとも1日間、好ましくは少なくとも5日間貯蔵することによって行われる。この相対湿度は、少なくとも75%、好ましくは少なくとも85%である。特に好ましいメロキシカムメグルミン塩二水和物の態種の粉末X-線回折を、下記表3に示す。

#### 【0027】

本発明の第六の目的は、疼痛治療のための、特に急性リウマチ発作の治療及び急性疼痛の緩和のための、分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、メロキシカムをメロキシカム-メグルミン塩一水和物の形態で含有する経口投与用固形医薬調製物の製造方法であり、メロキシカム及びメグルミンを、水混和性有機溶媒及び水の混合物中で加熱し、この混合物にメロキシカム-メグルミン塩一水和物種結晶を結晶化のために添加し、その後結晶性メロキシカム-メグルミン塩一水和物を常法により単離し、所望により粉末とし、引き続きメロキシカム-メグルミン塩一水和物を適当な粉末賦形剤及び／又は担体と均質混合し、かつこの粉末を顆粒化することなく錠剤に直接圧縮する前記製造方法である。

#### 【0028】

本発明の第七の目的は、疼痛治療のための、特に急性リウマチ発作の治療及び急性疼痛の緩和のための、分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、メロキシカムをメロキシカム-メグルミン塩二水和物の形態で含有する経口



投与用固形医薬調製物の製造方法であって、結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物を高い相対湿度で処理し、こうして得られるメロキシカムメグルミン塩二水和物を所望により粉末とし、かつその後適当な粉末賦形剤及び／又は担体と均質混合し、この粉末を顆粒化することなく錠剤に直接圧縮する前記製造方法である。

### 【0029】

下記実施例は、本発明をより完全に説明することを意図している：

#### 実施例1：メロキシカムメグルミン塩一水和物

メロキシカム12.5kg(35.57 mol)及びメグルミン6.9kg(35.57 mol)を、適当な反応器I中のアセトン275L及び水7Lの混合物に、攪拌しながら連続して添加し、その後工業等級の活性炭1kgを添加した。この反応混合物を30分間加熱還流した。その後この混合物を、加圧フィルターを通して第二の反応器IIに強制的に移した。反応器I及び加圧フィルターを、アセトン10Lで洗浄した。この混合物を、メロキシカムメグルミン塩一水和物の種結晶10～15gと一緒にし、20℃に冷却し、かつこの温度で2時間攪拌した。その後この混合物を加熱し、15分間還流し、その後20℃に徐々に冷却し、その間に微細結晶性の結晶懸濁液が生成した。これを20℃で15時間攪拌した。その後結晶懸濁液を遠心し、引き続き回転乾燥した。遠心したペレットを、アセトン35Lで洗浄し、かつ再度回転乾燥した。この生成物を、乾燥カップボードにおいて新鮮な空気中で、約24時間20～35℃で乾燥した。収量：理論値の90.1%；淡黄色結晶性粉末針状結晶；融点：120℃。

### 【0030】

こうして得られた結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物は、IR-分光法、X-線粉末回折法及び熱分析（熱重量分析法＝TG；示差走査熱量測定法＝DSC）で調べた。

### 【0031】

#### 1.1 IR分光法

装置：Nicolet FTIR分光計Magna - IR 550

ソフトウェア：NicoletソフトウェアパッケージOMNIC、Ver.1.20

技術：透過率、KBrペレット(2.5  $\mu$ mol物質／300mg KBr)

N<sub>2</sub> リンス (フロー: 15L N<sub>2</sub> /分)

FTIRスペクトルを図5に示した。二水和物形のFTIRスペクトルと比較し、一水和物形のスペクトルにおいて、1300cm<sup>-1</sup> 付近の開裂された(cleaved)バンドに有意差が認められたが、その他のスペクトルは非常に類似していた。

### 【0032】

#### 1.2 X-線粉末回折法

装置: Philips X-線粉末回折計

CuK $\alpha$  照射、 $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ 、35mA、35kV

ソフトウェア: データの解釈についてはソフトウェアパッケージGUF1 4.06

データの提示についてはソフトウェアパッケージORIGIN

パラメータ: レンジ3 - 50° 2 $\theta$

ステップスキャン: 0.01° 2 $\theta$ 、ステップ幅、各ステップの測定時間2秒

### 【0033】

#### 【表2】

表2: 粉末X-線反射法及びそれらの強度 (標準化)

メロキシカムメグルミン塩一水和物

$2\theta_{\text{exp}} [^\circ]$	$d_{\text{exp}} [\text{\AA}]$	強度 $I/I_0$
6.50	13.6	32
11.26	7.85	9
13.03	6.79	78
13.42	6.59	61
14.92	5.93	90
15.91	5.57	10
16.66	5.32	7
17.84	4.97	20
18.38	4.82	20
18.58	4.77	47
19.24	4.61	25
20.29	4.37	5
20.47	4.34	16
21.97	4.04	13
22.72	3.91	3
23.18	3.84	7
23.34	3.81	4
23.49	3.78	4
23.79	3.74	8
23.97	3.71	6
25.45	3.50	13
25.83	3.45	100

26.30	3.39	14
26.95	3.31	6
27.25	3.27	4
27.89	3.20	3
28.55	3.12	3
29.09	3.07	7
29.53	3.02	10
30.18	2.96	8
31.19	2.87	4
36.01	2.49	9
36.16	2.48	8
37.73	2.38	8
38.64	2.33	6
39.78	2.26	8

X-線粉末回折パターンを図6に示した。

#### 【0034】

##### 1.3 熱分析

TG：装置：Mettler微量てんびんM3、温度コントローラTC15

ソフトウェア：MettlerソフトウェアパッケージSTAR

技術：T-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、溶融ポット、加熱速度：10 K/分、N<sub>2</sub>大気

DSC：装置：Mettler DSC-20、温度コントローラTC 15

ソフトウェア：MettlerソフトウェアパッケージSTAR

技術：オープンAl溶融ポット、加熱速度：3及び10 K/分、N<sub>2</sub>大気

DSC図において認められた吸熱ピークと脱水又は溶融プロセスの間には、明らかな相関関係が認められる。脱水及び溶融は、明らかに個別のプロセスである。

DSC図は図8に示した。

#### 【0035】

## 実施例2：メロキシカムメグルミン塩二水和物

実施例1において得られた結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物を、飽和塩化カリウム溶液上で、相対湿度86%及び温度20℃で、5日間貯蔵することにより、結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物を得た。

こうして得られた結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物を、IR-分光法、X-線粉末回折法及び熱分析（熱重量分析法＝TG；示差走査熱量測定法＝DSC）で調べた。実施例1において列記した装置、ソフトウェア及びパラメータを使用した。

### 【0036】

2.1 IR分光法：FTIRスペクトルは、図5に示した。

2.2 X-線粉末回折法：

#### 【表3】

表3：粉末X-線反射法及びそれらの強度（標準化）

メロキシカムメグルミン塩二水和物

$2\theta_{\text{exp}} [^\circ]$	$d_{\text{exp}} [\text{\AA}]$	強度 $I/I_0$
5.99	14.8	13
6.95	12.7	13
7.36	12.0	41
7.82	11.3	22
8.25	10.7	18
8.47	10.4	38
10.32	8.6	32
10.85	8.2	18
11.86	7.46	29
12.61	7.01	26
13.46	6.58	49
13.81	6.41	19
14.29	6.20	37
14.48	6.11	42
14.97	5.92	53
15.28	5.80	96
16.88	5.25	65
17.39	5.10	39
17.78	4.99	42
18.41	4.81	25

19.08	4.65	50
19.55	4.54	14
20.10	4.41	28
21.12	4.20	24
21.70	4.09	19
21.95	4.05	25
22.80	3.90	26
25.65	3.47	100
26.02	3.42	43
27.04	3.30	35
27.37	3.26	26
28.29	3.15	19
28.92	3.09	14
30.43	2.94	13

X-線粉末回折パターンを図 6 に示した。

### 【0037】

#### 2.3 熱分析

DSC図において脱水及び溶融プロセスは重なっているので、吸熱ピークの明らかな相関関係は認めることができない。得られたTG/DSC図は図 8 及び 9 に示した。二水和物形のDSC図は、周囲温度及び130℃の間の広範かつ構成された(structured)吸熱ピークの点で非常に特徴的であった。5個の明確な最小値が、約45、65、85、115及び125℃で認められた。図 8 の一水和物形のDSC図と比較すると、これら2種の水和物形の間の差異を明確に示している。これらは全て、共通の「s」に、約85～90℃（脱水工程）及び約125℃（溶融プロセス）に吸熱ピークを有している。

### 【0038】

実施例 3：無水メロキシカムメグルミン塩

メロキシカムメグルミン塩一水和物は、脱水により無水物に転換することができる。脱水プロセスに関連するパラメータは、温度及び脱水時間であり、その影響はX-線粉末回折法により観察した。脱水プロセスがより長期にわたると、得られる物質の結晶性が減る。100℃で24時間後には、メロキシカムメグルミン塩は無水かつ全体的に非晶質となったが、80℃で1時間後には、使用した一水和物に変化を認めることはできなかった。80℃1時間、70℃15時間、80℃20時間、及び100℃24時間後に得られたX-線粉末回折図を、図7に示す。

### 【0039】

実施例4：直接圧縮したメロキシカムメグルミン塩(一水和物)錠剤

メロキシカムメグルミン塩錠剤の処方：

メロキシカムとして計算したメロキシカムメグルミン塩	7.5mg
微晶質セルロース	205.5mg
乳糖	205.5mg
ポリビニルピロリドン(架橋した)	22.5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg

製剤：

前記有効成分(粉末又は非粉末)を、前記処方中に記された賦形剤と均質混合し、直接圧縮し、錠剤を形成する。

### 【0040】

実施例5：直接圧縮したメロキシカムナトリウム塩錠剤

メロキシカムナトリウム塩錠剤の処方：

メロキシカムとして計算したメロキシカムナトリウム塩	7.5mg
微晶質セルロース	209.5mg
乳糖	205.5mg
ポリビニルピロリドン(架橋した)	22.5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg

製剤：

欧州特許出願第EP-A-0 002 482号のデータに従って実施例のために調製した有効成分(粉末又は非粉末)を、前記処方中に記された賦形剤と均質混合し、直接



圧縮し、錠剤を形成する。

### 【0041】

実施例6：in vitro放出

メロキシカム（中性）／直接圧縮、対、

メロキシカム（中性）／顆粒化／圧縮

一方の製剤は粉末混合物を圧縮することによって製造し、他方は予め顆粒化した粉末を圧縮して調製した、2種の錠剤の放出プロファイルを互いに比較すると、メロキシカムは、粉末混合物を圧縮することによって調製した錠剤からのほうがより迅速に放出されることが明らかである（図3）。この放出は、分光光度法により有効成分をその吸光ピークで試験期間中測定した。

メロキシカム錠剤の処方（粉末から直接圧縮）：

メロキシカム	7.5mg
微晶質セルロース	210.0mg
乳糖	205.0mg
ポリビニルピロリドン（架橋した）	22.5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg

メロキシカム錠剤の処方（顆粒から圧縮）：

メロキシカム	7.5mg
微晶質セルロース	210.0mg
乳糖	205.0mg
ポリビニルピロリドン（架橋した）	22.5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg

### 【0042】

実施例7：本発明の医薬組成物の従来の調製物に勝る利点を証明するための臨床試験

下記の製剤を、被験者18名について、単回投与クロスオーバー臨床試験により試験した：

メロキシカムメグルミン塩錠剤の処方（直接圧縮）：

メロキシカムとして計算したメロキシカムメグルミン塩 7.5mg

微晶質セルロース	205.5mg
乳糖	205.5mg
ポリビニルピロリドン（架橋した）	22.5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg
メロキシカム（顆粒化した）カプセル剤の処方：	
メロキシカム	7.5mg
クエン酸ナトリウム	15.0mg
微晶質セルロース	102.0mg
乳糖	23.5mg
ポリビニルピロリドン（可溶性）	10.5mg
二酸化ケイ素（高度分散）	3.5mg
ポリビニルピロリドン（架橋した）	16.3mg
ステアリン酸マグネシウム	1.7mg

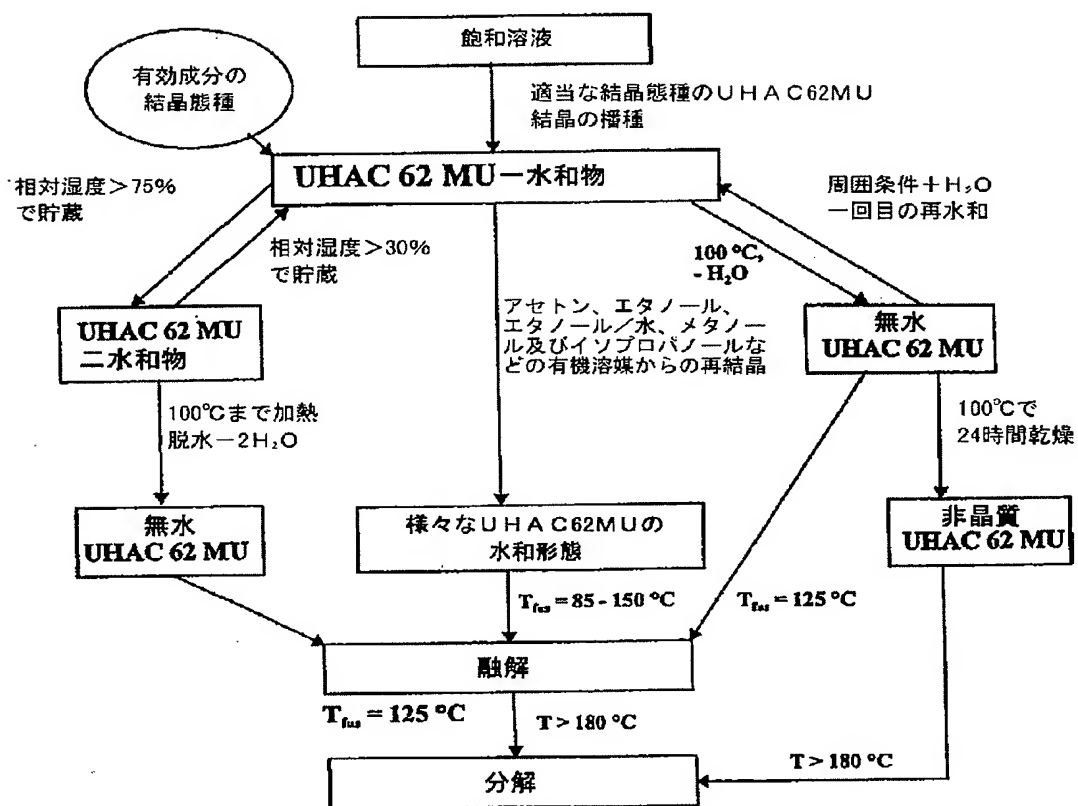
## 【0043】

図4は、得られた平均血漿レベルを示している。In vitro溶解過程において認められた差異が、ヒトにおける経口投与後の血中レベルにおいても認められることは明らかである。メロキシカム塩の迅速放出剤形を使用した場合は、その血漿レベルは速やかに上昇し、最高血漿レベルの上昇を招き、かつこのレベルに到達するのに要する時間を短縮する。

この血漿レベルに相関した活性の発現により、この種の製剤は、より即効性のある鎮痛作用を示すであろう。

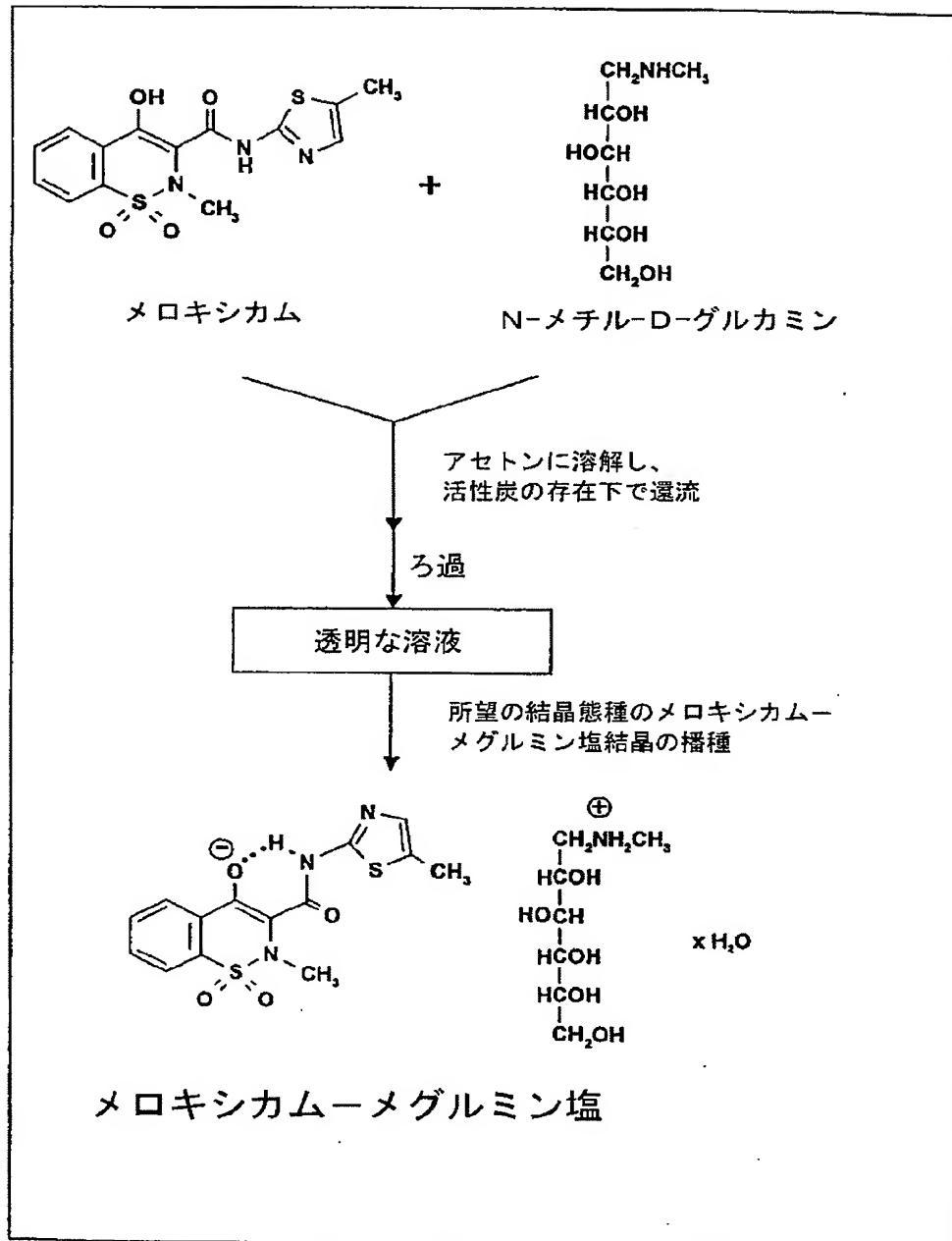
【図1】

Figure 1: メロキシカム-メグルミン塩 (UHAC62MU) の多形



【図2】

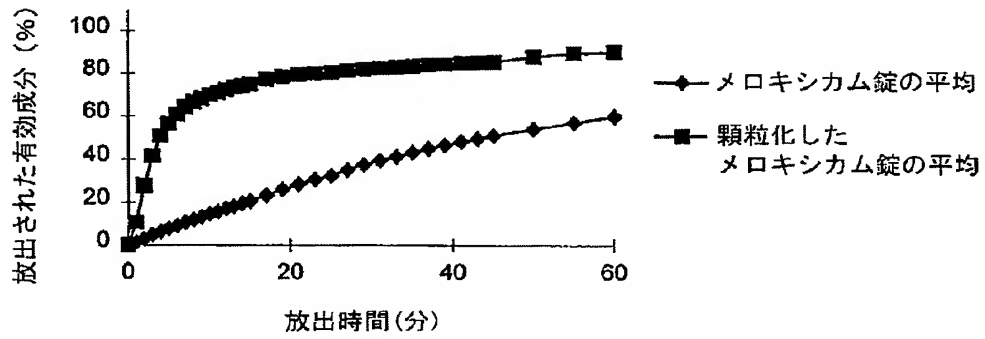
Figure 2: メロキシカム-メグルミン塩 (UHAC62MU) の合成法



【図3】

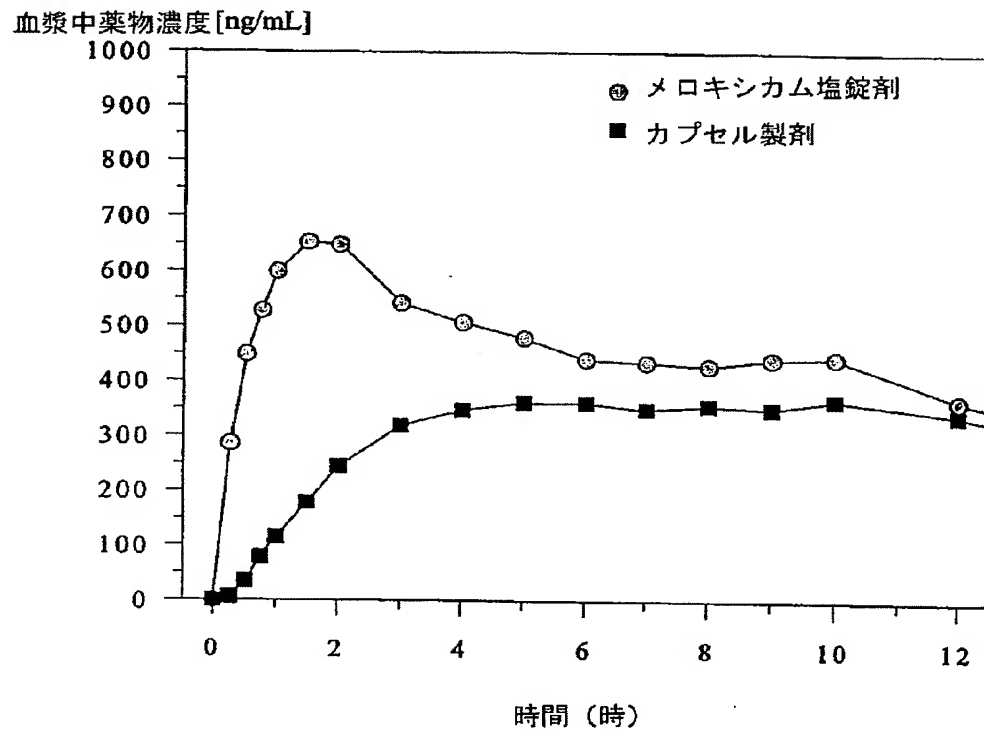
Figure 3:

直接圧縮したメロキシカム錠及び顆粒から製造したメロキシカム錠製剤からの  
放出プロフィール、pH 7.5 (3回の測定の平均)



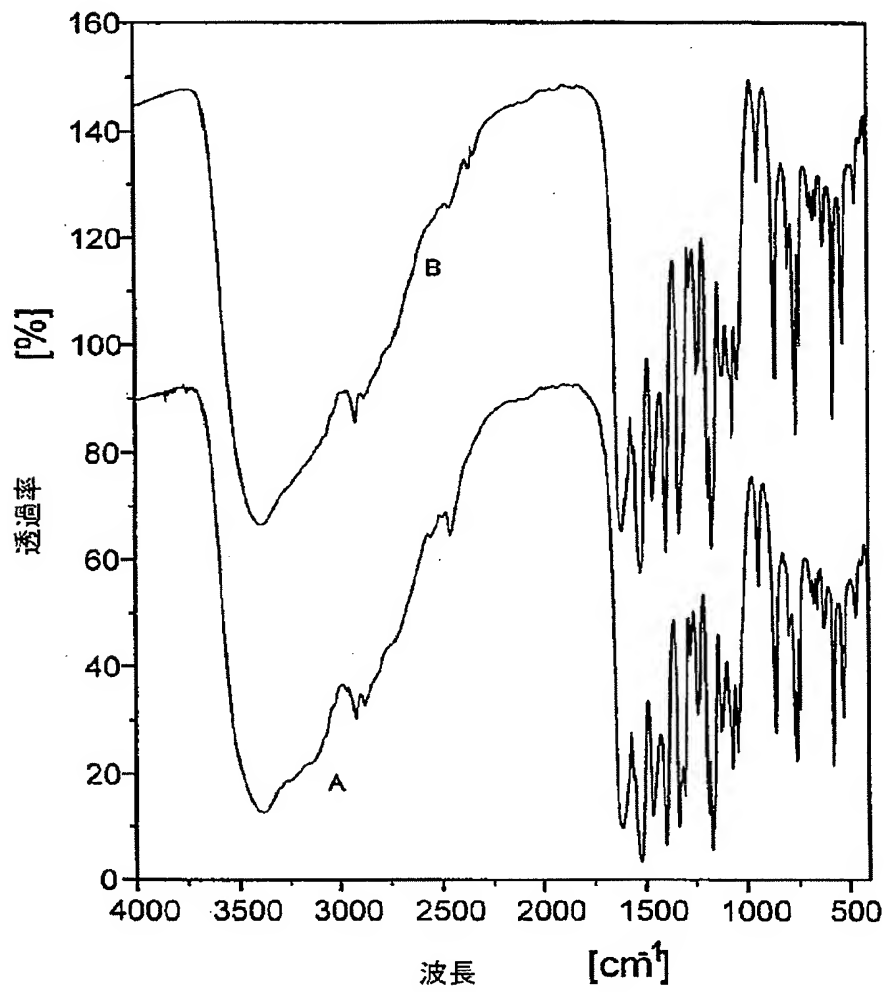
【図4】

Figure 4:  
クロスオーバー臨床試験における被験者18名についての  
錠剤及びカプセル製剤の血漿濃度（幾何学平均）



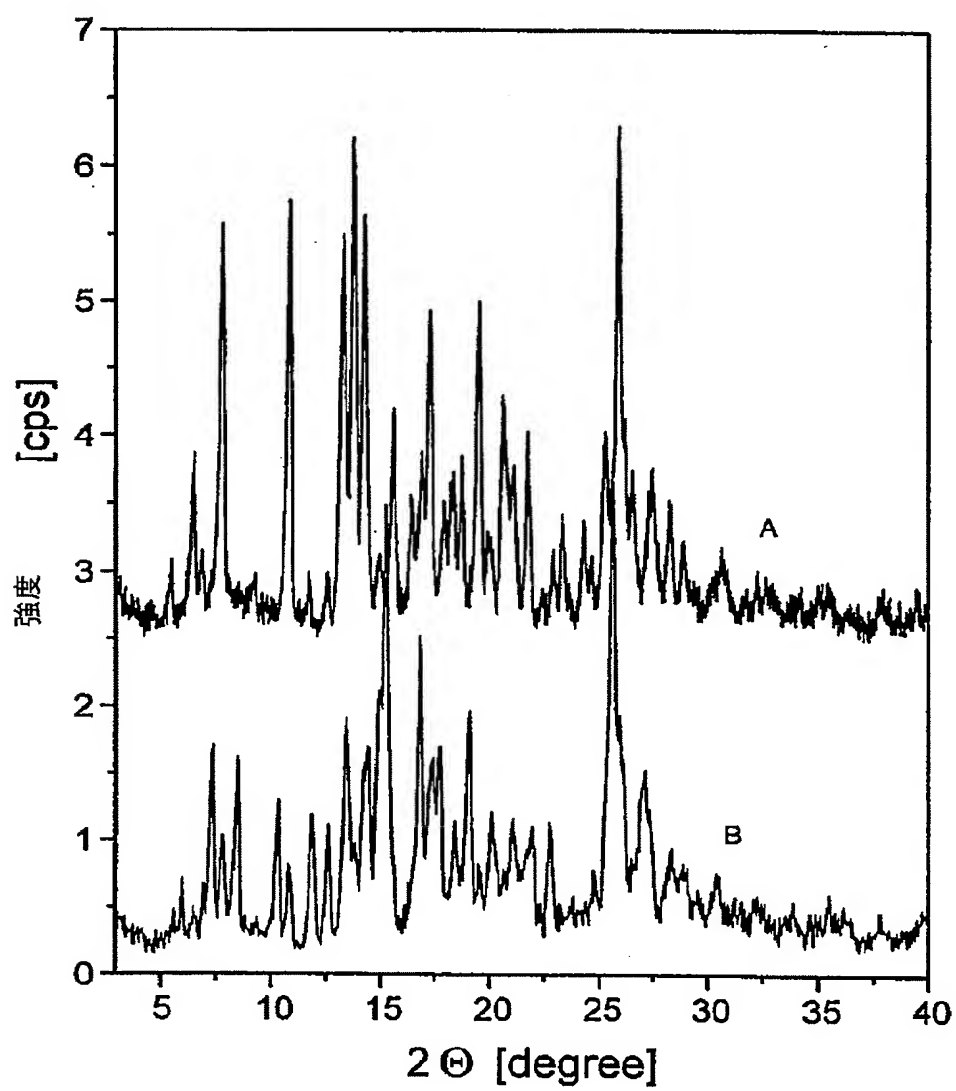
【図5】

Figure 5:  
メロキシカムメグルミン塩一水和物 (A) 及び  
メロキシカムメグルミン塩二水和物 (B) の固相FTIRスペクトル



【図6】

Figure 6:  
メロキシカムメグルミン塩一水和物 (A) 及び  
メロキシカムメグルミン塩二水和物 (B) のX-線粉末回折法

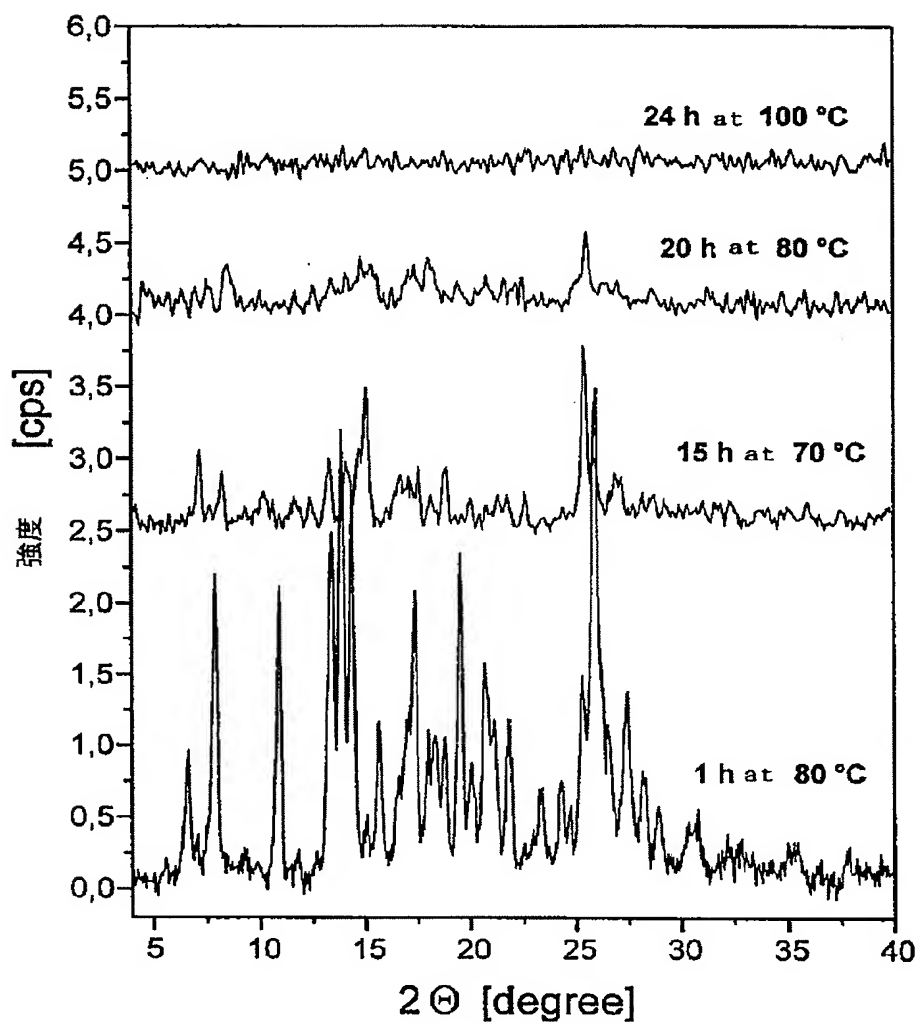




【図7】

Figure 7:

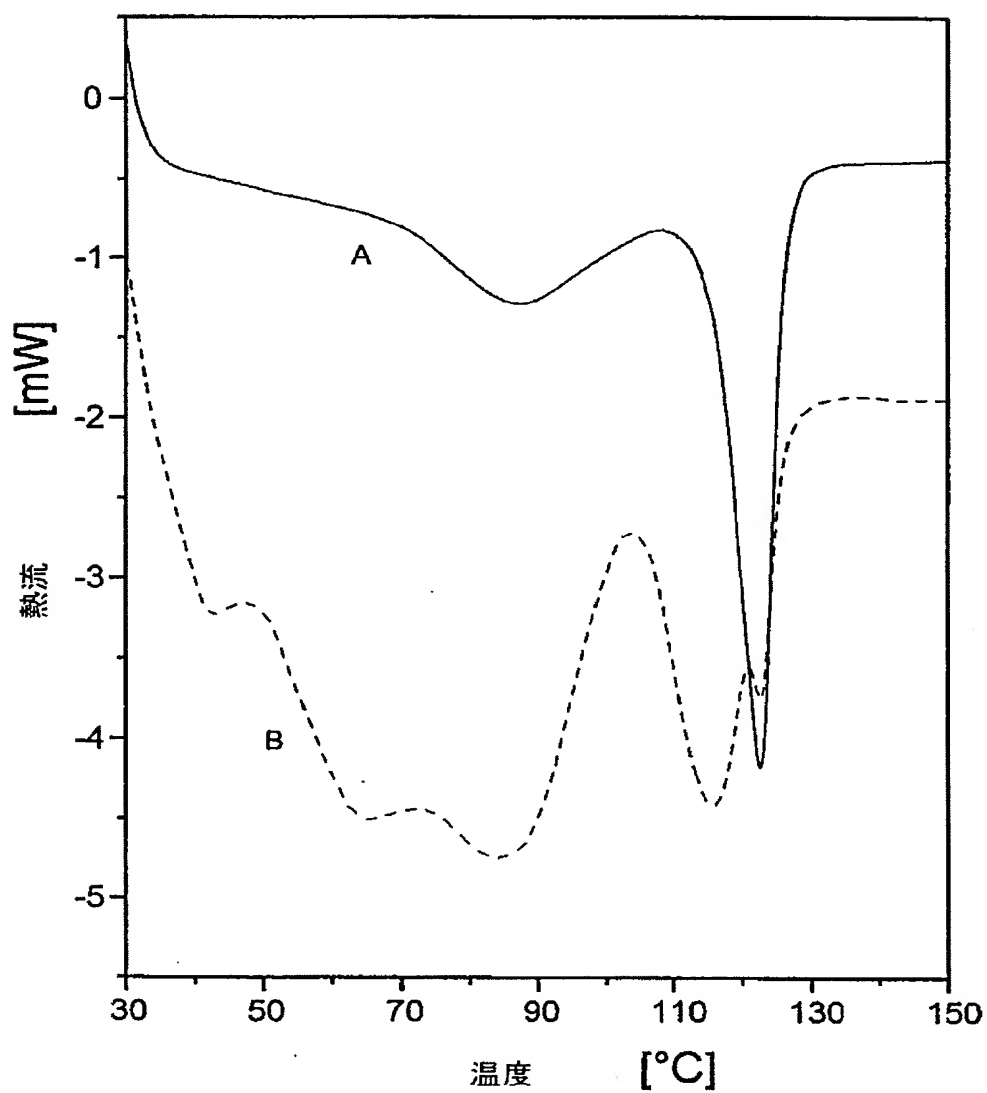
メロキシカムメグルミン塩一水和物の無水性への転移時のX-線粉末回折図



【図8】

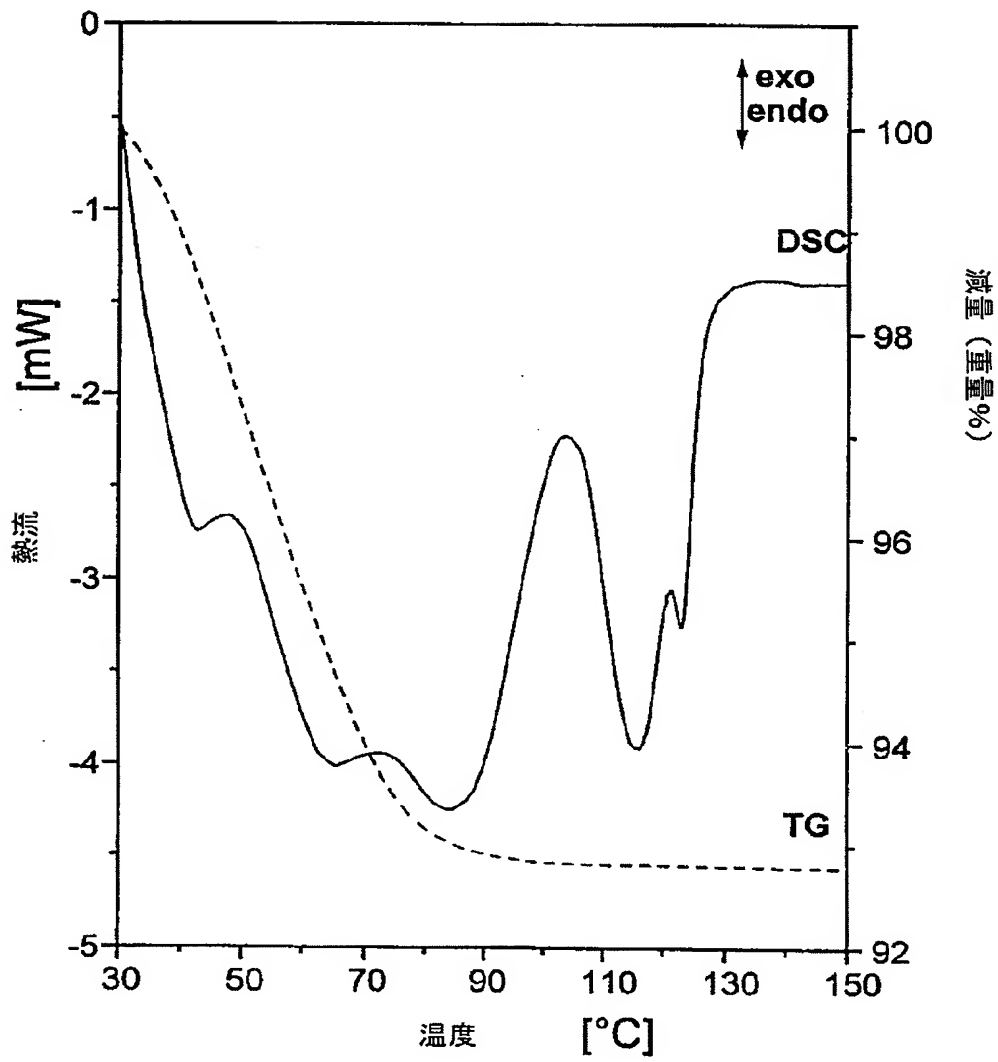
Figure 8:

メロキシカムメグルミン塩一水和物 (A) 及び  
メロキシカムメグルミン塩二水和物 (B) のDSC図



【図9】

Figure 9: メロキシカムゲルミン塩二水和物のTG/DSC図



【手続補正書】

【提出日】平成13年9月19日(2001. 9. 19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分が迅速に放出及び吸収される、疼痛治療のためのメロキシカムの経口投与用固形医薬組成物であって、メロキシカムが無機又は有機塩基との塩の形態で、任意に慣用の賦形剤及び／又は担体と共に一緒でもよく、直接打錠法で製造される迅速に分解する錠剤中に存在することを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項2】 前記メロキシカム塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、トリス塩又は塩基性アミノ酸の塩であることを特徴とする、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 メロキシカム塩が、結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物又は結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物であることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、疼痛治療のためのメロキシカムの経口投与用固形医薬組成物の製造方法であって、任意に微粉碎されていてもよい無機又は有機塩基のメロキシカム塩を、慣用の粉末化賦形剤及び／又は担体と均質混合し、かつこの粉末を顆粒化することなく錠剤に直接圧縮することを特徴とする前記製造方法。

【請求項5】 前記メロキシカム塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、トリス塩又は塩基性アミノ酸の塩である、請求項4記載の方法。

【請求項6】 メロキシカム塩が結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物又は結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物であることを特徴とする請求項4

記載の方法。

【請求項7】 結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物又は結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物。

【請求項8】 結晶性メロキシカムーメグルミン塩一水和物の製造方法であって、メロキシカム及びメグルミンを、水混和性有機溶媒と水との混合物中で加熱し、かつこの混合物にメロキシカムーメグルミン塩一水和物種結晶を結晶化のために添加することを特徴とする前記製造方法。

【請求項9】 有機溶媒として、アセトン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、テトラヒドロフラン又はジオキサンを使用することを特徴とする、請求項8記載の方法。

【請求項10】 有機溶媒としてアセトン又はエタノールを使用することを特徴とする、請求項8記載の方法。

【請求項11】 有機溶媒及び水の混合物を、容積比10:1 ~100:1で使用することを特徴とする、請求項8記載の方法。

【請求項12】 メロキシカム及びメグルミンを、モル比1:1.5~1.5:1で使用することを特徴とする、請求項8記載の方法。

【請求項13】 結晶性メロキシカムーメグルミン塩二水和物の製造方法であって、結晶性メロキシカムーメグルミン塩一水和物を、少なくとも75%の相対湿度で少なくとも1日貯蔵することにより処理することを特徴とする前記製造方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】 図面

【補正対象項目名】 図3

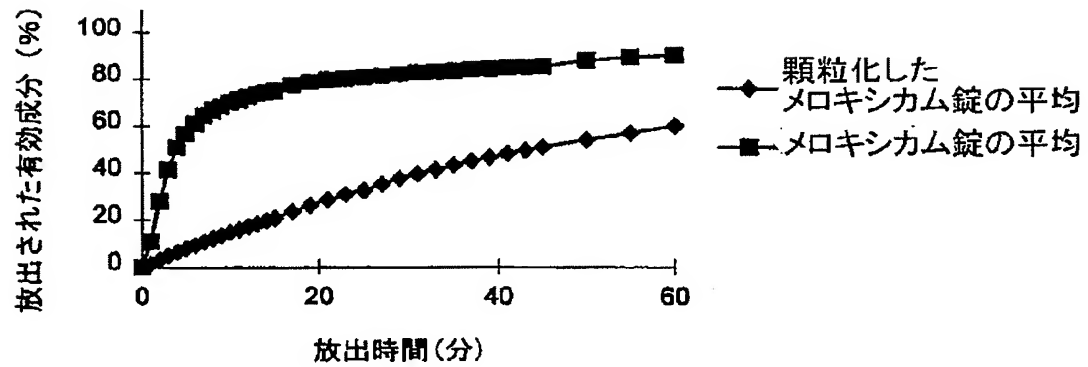
【補正方法】 変更

【補正内容】

【図3】

Figure 3:

直接圧縮したメロキシカム錠及び顆粒から製造したメロキシカム錠製剤からの  
放出プロフィール、pH 7.5 (3回の測定の平均)



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 99/01949		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/54 A61K9/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 37 00 172 A (THERAPICON SRL) 9 July 1987 (1987-07-09)  *see Page 1- Page 2, Line 42; Page 8, Lines 18- 66;	1-6
Y	EP 0 002 482 A (THOMAE GMBH DR K) 27 June 1979 (1979-06-27) cited in the application *see Claims 2,9; Example 3 and VI (Pages 16 and 35) *	1-6
A	WO 97 17978 A (PITNY INTERNATIONAL N V ;MEYER PETRUS JOHANNES (ZA)) 22 May 1997 (1997-05-22) *see Page 37 ("case15"); Claim 13 *  -/--	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  20 July 1999		Date of mailing of the international search report  30/07/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Isert, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 99/01949

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LUGER ET AL.: "Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 4, 1996, pages 175-187, XP002074736 *see Abstract; Page 177, left hand column; and Page 178 Table 1	7-17
P, Y	WO 99 09988 A (STRUENGMANN ANDREAS ; HEXAL AG (DE); KLOKKERS KARIN (DE); FREUDENSP) 4 March 1999 (1999-03-04) * see Claims 1 and 5; Example V/2 (Page 21), and Page 3, Lines 3-11 *	1-6



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/01949

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3700172 A	09-07-1987	JP 2568401 B	08-01-1997
		JP 62252749 A	04-11-1987
		US 4748174 A	31-05-1988
EP 0002482 A	27-06-1979	DE 2756113 A	21-06-1979
		AT 365589 B	25-01-1982
		AT 863078 A	15-06-1981
		AU 522538 B	10-06-1982
		AU 4253078 A	21-06-1979
		BG 33286 A	14-01-1983
		BG 60475 B	28-04-1995
		CA 1102802 A	09-06-1981
		CS 9104100 A	17-06-1992
		CS 202515 B	30-01-1981
		DD 140354 A	27-02-1980
		DK 562078 A, B,	17-06-1979
		FI 783867 A, B,	17-06-1979
		GR 65626 A	15-10-1980
		IE 48042 B	05-09-1984
		JP 1474086 C	27-12-1988
		JP 54092976 A	23-07-1979
		JP 63024997 B	23-05-1988
		LU 88557 A	21-03-1995
		MX 9202949 A	01-07-1992
		NZ 189186 A	16-03-1981
		PT 68915 A	01-01-1979
		RO 75792 A	28-02-1981
		US 4233299 A	11-11-1980
		YU 294978 A	31-10-1982
WO 9717978 A	22-05-1997	AU 7637196 A	05-06-1997
		CA 2237306 A	22-05-1997
		EP 0866713 A	30-09-1998
		NO 982161 A	02-07-1998
		NZ 322588 A	28-01-1999
WO 9909988 A	04-03-1999	AU 9437498 A	16-03-1999

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ジーゲル ペーター

ドイツ連邦共和国 デー88441 ミッテル  
ビベラッハ ウィーラントシュトラッセ  
27

(72)発明者 テュルク ディートリッヒ

ドイツ連邦共和国 デー89077 ウルム  
ケーニッヒシュトラッセ 55

Fターム(参考) 4C076 AA37 BB01 CC01 CC05 CC44  
CC45 DD37 DD40 DD41 DD50  
DD51 DD67 EE16 EE31 EE45  
FF02 FF04 FF06 FF33 GG14  
4C086 AA01 AA02 BC89 MA02 MA05  
MA35 MA52 NA11 ZA08 ZB11  
ZB15